

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86603

(P2000-86603A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 235/34		C 0 7 C 235/34	
A 6 1 K 31/00	6 1 5	A 6 1 K 31/00	6 1 5
	6 2 6		6 2 6 L
	6 4 3		6 4 3 G
31/165		31/165	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-199652	(71) 出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22) 出願日	平成11年7月13日 (1999.7.13)	(72) 発明者	黒板 孝信 大阪府枚方市招提大谷二丁目番25番1号 吉富製薬株式会社創薬研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平10-199934	(72) 発明者	坊ヶ内 昌宏 埼玉県人間市小谷田三丁目7番25号 吉富 製薬株式会社創薬研究所内
(32) 優先日	平成10年7月15日 (1998.7.15)	(74) 代理人	1000668304 弁理士 高宮城 勝
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

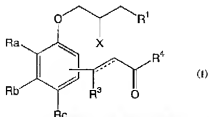
(54) 【発明の名称】 桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体

(57) 【要約】

【課題】 5-H T<sub>1A</sub>受容体に対し高い親和性と5-H T再取り込みの阻害作用を併せ持ち、抗うつ作用発現の速い抗うつ薬等を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式

【化1】

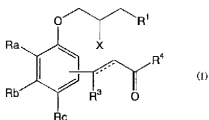


(式中、各記号の定義は明細書中に記載した通りである。) により表される桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

【特許請求の範囲】

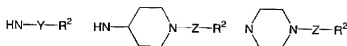
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。上記式中、各記号の定義は次の通りである。実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。Xは、①水素原子、②ヒドロキシ基、③炭素数1～8個のアルコキシ基または③ハロゲンを示す。R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

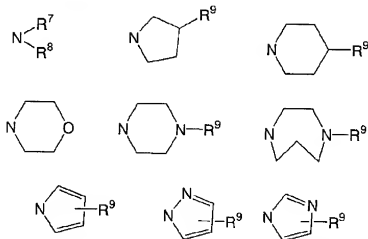
【化 2】



(式中、Yは、①置換基を有しているもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは②枝分かれしているもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。Arは、置換基を有しているもよいアリール基を示す。R<sup>2</sup>は、①置換基を有しているもよいアリール基または②置換基を有しているもよい芳香族複素環基を示す。R<sup>5</sup>は、①置換基を有しているもよいアリール基または②置換基を有しているもよい芳香族複素環基を示す。R<sup>6</sup>は、①存在しないか、または②CH<sub>2</sub>を示す。R<sup>9</sup>は、①水素原子、②ヒドロキシ基または③炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。)

より芳香族複素環基を示す。Zは、①存在しないか、または②CH<sub>2</sub>を示す。R<sup>6</sup>は、①水素原子、②ヒドロキシ基または③炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。R<sup>3</sup>は①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基または③ハロゲン原子を示す。R<sup>4</sup>は、次の式で表される基を示す。

【化 3】



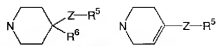
(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基、③置換基を有しているもよいアリールまたは④アラキルを示す。R<sup>9</sup>は、①水素原子、②置換基を有しているもよいアリール基、③炭素数1～18個のアルキル基、④炭素数1～8個のアルコキシ基または⑤アシル基を示す。)

Ra、Rb、Rcは同一または異なって、それぞれ①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基、③ヒドロキシ基、④炭素数1～8個のアルコキシ基、⑤ハロゲン原子、⑥アシル基、⑦ニトロ基または⑧アミノ基を示す。あるいはRaとRb、またはRbとRcは互いに結合して①-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または②-CH=C

H-CH=CH-を形成してもよい。

【請求項 2】 一般式 (I) において、各記号の定義が次の通りである請求項 1 記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。Xはヒドロキシ基を示す。R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

【化 4】



(式中、R<sup>5</sup>は、置換基を有しているもよいフェニル基

またはナフチル基を示す。Zは存在しない。R<sup>6</sup>は水素を示す。)

R<sup>3</sup>は水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示す

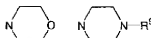


(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示す。R<sup>9</sup>はフェニル基または炭素数1～4個のアルキル基を示す。) Ra, Rb, Rcはいずれも水素原子を示す。

【請求項3】 (18) 3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピペリジン、(21) 3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピペリジン、(27) (3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニル)モルホリン、(34) 2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナムアミド、(69) 1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-1-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(70) 1-(2'-(3-(4-(ナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(88) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(89) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(90) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン、(124) 1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(3,4-ジメチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(127) 1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(128) 1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(144) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(146) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-

す。R<sup>4</sup>は、次の式で表される基を示す。

【化5】



-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(147) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(148) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(171) 1-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジン、(173) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-メチルピペラジン、(177) 1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-フェニルピペラジン、(240) (+)-1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(241) (-)-1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン、(244) 2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム-N, N-ジメチルアミド、および(248) 2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナム-N, N-ジエチルアミドから選ばれたその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

【請求項4】 請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から成る医薬。

【請求項5】 ヒトを含む哺乳動物のうつ症状を改善するうつ病治療薬である請求項4記載の医薬。

【請求項6】 請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から選択された抗うつ作用を有する化合物と薬学的に許容しうる担体から成る医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)神経伝達に作用する化合物に関

する。詳しくは、本発明は中枢神経系における5-HTドロキシルトリプタミン1A (5-HT<sub>1A</sub>) 受容体に選択的なアフィニティを有し、同時にアンタゴニスト活性を示す化合物であり、かつ5-HTの取込みを阻害する活性を有する医薬として有用な新規な桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、および当該化合物を含有するうつ病等の治療薬に関する。5-HTドロキシルトリプタミン (5-HT) は「セロトニン」としても知られている。

#### 【0002】

【従来の技術】 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対してアンタゴニスト活性を示し、同時に5-HTの再取り込みを阻害する活性を有する化合物として、たとえば1-(4-インドリルオキシ)-3-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-プロパノール誘導体 (EP 0 722 941)、4-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メチルアミイリジン-1-イル)メチル)ピペリジン誘導体 (WO 95/33721)、3,6-ジヒドロ-N-メチル-N-(5-クロロ-2-ピリジル)-4-(1-ナフチル)-1-(2H)ピリジンプロパニン誘導体 (米国特許第5472966)、3-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール誘導体 (WO 97/02269)、S-(1-N-(2-(3-(2-ナフチル)ピロリジノ)エチル)-N-(2-ピリジル)シクロヘキサノルボキシアミド誘導体 (WO 97/40038)、(R)-3-(N-シクロベンチル-N-n-プロピルアミノ)-8-フルオロ-5-N-メチルカルバモイル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン誘導体 (WO 96/33710)、3-(2-(4-メチルペラジン-1-イル)ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体 (WO 97/36867)、1-(4-インドリルオキシ)-3-[4-(ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール誘導体 (WO 97/48698) など知られている。

【0003】 また、特開昭62-116557号公報には、セロトニン受容体およびムスカリン様アセチルコリン受容体に対する結合能を有し、老年痴呆、アルツハイマー病、脳血管性痴呆などの治療に用いられる2-HTドロキシー-1-[2-(2-オキソ-4-ピロリジニルメチル)フェノキシ]-3-(4-ジフェニルメチル)ペラジン-1-イル)プロパノールなどの置換ベンジルラクタム類が開示されている。

#### 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 様々な中枢神経疾患、たとえば、うつ病、不安症等には神経伝達物質ノルアドレナリン (NA) および5-HTドロキシルトリプタミン (5-HT) の障害が原因と考えられる。すなわち、

5-HT神経伝達の促進は主としてうつ気分および不安に影響し、一方ノルアドレナリン神経伝達の促進は、うつ状態の患者に起こる選定症状に影響するものと思われる。うつ病の処置に最も頻繁に使用されるイミプラミン、デシプラミン等の薬剤は、これらの一方、または両者の神経伝達の改善によって作用するものと考えられている。5-HTの活性は、多くの異なるタイプの精神障害に関与していると考えられる。さらに、5-HTは様々な状態、たとえば摂食障害、胃腸障害、心血管系調節および性的行動にも関係づけられている。しかしながら、イミプラミン、デシプラミン等の従来の抗うつ薬は、抗うつ効果発現に3~4週間あるいはそれ以上の長い時間が掛かることが欠点であり、臨床支援をきたしている。

【0005】 これまで、抗うつ薬の効果発現を早めること、あるいは有効率を向上させることを目的に、各種薬剤の併用が検討されてきた (Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 57; Supplement 7; pp25-31)。その中で、選択的セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) に5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストのピンドロールを併用すると、臨床効果発現は著明に短縮されることが報告された (Journal of Clinical Psychopharmacology, Vol. 17, No. 6, pp. 446-450)。一方、脳内での5-HT放出量は、SSRI単独ではあまり増加しないが、5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストを併用すると顕著に増加することが判明している (Neurochemical Research, Vol. 21, No. 5, 1996, pp. 557-562)。この様な中、抗うつ薬の作用発現に関してBlier & Montignyによって「5-HT亢進仮説」が提唱された (Trends in Pharmacological Sciences, 1994, vol. 15, pp. 220-226)。5-HT亢進仮説とは、「抗うつ薬の奏効機転は、終末部での5-HT放出亢進にある。」というもので、これまでの抗うつ薬は単独では5-HT放出をむしろ低下させ、連続投与によってはじめて5-HT放出増加させ、抗うつ効果が発現される。これらのことから、はじめから脳内の5-HT放出を促進する薬物は、即効性抗うつ薬となり得ることが期待される。すなわち、セロトニン再取り込み阻害作用と5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニスト作用を併せ持つ化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえると考えられる。

【0006】 本発明の目的は、5-HTドロキシルトリプタミン (5-HT) 受容体のサブグループ、すなわちヒトを含む哺乳動物の中枢神経系における5-HT<sub>1A</sub>受容体に選択的なアフィニティを有し、同時にアンタゴニスト

ト活性を示す化合物であり、かつ5-HTの取込みを阻害する活性を有する化合物を見出すことにある。すなわち、本発明は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬を提供することと、5-HTによって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、強迫性障害(OCD)、パニック障害、社会不安障害(social phobia)、季節性感情障害(seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害(PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディソオーダー(feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心臓管系における異常の治療に有用な化合物を提供することを目的としている。

【0007】

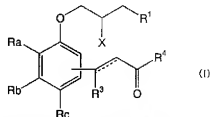
【課題を解決するための手段】本発明者等は鋭意検討を行った結果、一般式(1)により表される新規桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩がセロトニン再取り込み阻害作用と5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニスト作用を併せ持つことを見出し、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬になりうること、および5-HTによって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、強迫性障害(OCD)、パニック障害、社会不安障害(social phobia)、季節性感情障害(seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿

症、小児多動症、外傷性ストレス障害(PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディソオーダー(feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心臓管系における異常の治療に有用な薬剤となりうることを見出して、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は次の通りである。

1. 一般式(1)

【0008】

【化6】

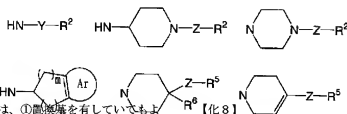


(1)

【0009】により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。上記式中、各記号の定義は次の通りである。実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。Xは、①水素原子、②ヒドロキシ基、③炭素数1~8個のアルコキシ基または④ハロゲンを示す。R<sup>1</sup>は、次の式で表される基を示す。

【0010】

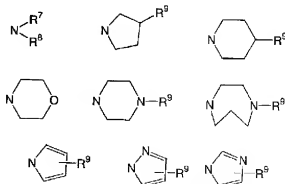
【化7】



【0011】(式中、Yは、①置換基を有しているもよい炭素数3~8個のシクロアルキルまたは②枝分かれしているもよい炭素数1~8個のアルキレンを示す。m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。Arは、置換基を有しているもよいアリール基を示す。R<sup>2</sup>は、①置換基を有しているもよいアリール基または②置換基を有しているもよい芳香族複素環基を示す。R<sup>5</sup>は、①置換基を有しているもよいアリール基または②置換基を有しているもよい芳香族複素環基を示す。Zは、①存在しないか、または②CH<sub>2</sub>を示す。R<sup>6</sup>は、①水素原子、②ヒドロキシ基または③炭素数1~8個のアルコキシ基を示す。)

R<sup>3</sup>は①水素原子、②炭素数1~18個のアルキル基または③ハロゲン原子を示す。R<sup>4</sup>は、次の式で表される基を示す。

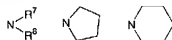
【0012】



【0013】(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、①水素原子、②炭素数1~18個のアルキル基、③置換基を有しているもよいアリールまたは④アラルキルを示す。R<sup>9</sup>は、①水素原子、②置換基を有しているもよい

アリール基、③炭素数1～18個のアルキル基、④炭素数1～8個のアルコキシ基または⑤アシル基を示す。) R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>は同一または異なって、それぞれ①水素原子、②炭素数1～18個のアルキル基、③ヒドロキシ基、④炭素数1～8個のアルコキシ基、⑤ハロゲン原子、⑥アシル基、⑦ニトロ基または⑧アミノ基を示す。あるいはR<sup>a</sup>とR<sup>b</sup>、またはR<sup>b</sup>とR<sup>c</sup>は互いに結合して①-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または②-CH=C(H)-CH=C(H)-を形成してもよい。

【0014】2. 一般式(1)において、各記号の定義が次の通りである前記1記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。Xはヒドロキシ基を示す。R<sup>1</sup>は、次の式で表



【0018】(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示す。R<sup>9</sup>はフェニル基または炭素数1～4個のアルキル基を示す。)

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>はいずれも水素原子を示す。また、本発明は一般式(1)の桂皮酸アミド誘導体および3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と製薬上許容しうる担体からなる医薬組成物、ならびに一般式(1)の新規桂皮酸アミド誘導体及び3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬も提供する。

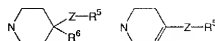
【0019】

【発明の実施の形態】上記一般式(1)における各基の具体例は次の通りである。R<sup>1</sup>のYにおける置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを示し、置換基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1～4個のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1～8個のアルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、水素などを示す。R<sup>1</sup>のYにおける枝分かれしてもよい炭素数1～8個のアルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、2,2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1,1

される基を示す。

【0015】

【化9】

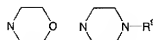


【0016】(式中、R<sup>5</sup>は、置換基を有していてもよいフェニル基またはナフチル基を示す。Zは存在しない。R<sup>6</sup>は水素を示す。)

R<sup>3</sup>は水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示す。R<sup>4</sup>は、次の式で表される基を示す。

【0017】

【化10】



1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3,3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどが挙げられ、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレンが好ましい。

【0020】Ar、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>における置換基を有していてもよいアリールとは、フェニル、ナフチルなどを示す。R<sup>5</sup>においては、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)や3,4-ジメチルフェニルが好ましい。R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>における置換基を有していてもよい芳香族複素素基とはピリジル、フリル、チエニル、ビリミジニル、インドール-2-イル、ベンゾ

[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、3,4-メチレンジオキシフェニルなどを示す。これらの置換基とは、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素など)、ハロアルキル(フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど)、炭素数1～4個のアルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど)、炭素数1～8個のアルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど)、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数1～4個のモノまたはジアルキルアミノ(メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノなど)、アシル(アセチル、プロピオニル、ブチルなど)、炭素数2～6個のアルケニル(ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-プロペニルなど)、炭素数2～6個のアルキニル(エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなど)、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、C1～C4アルキル-S(O)t-, フェニル-S(O)t- (tは0、1

または2を示す。)、カルバモイル、N、N-ジアルキルカルバモイル(N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N、N-ジプロピルカルバモイルなど)から選ばれる1〜3個を示す。

【0021】X、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、Ra、Rb、Rcにおける炭素数1〜8個のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシを示し、炭素数1〜4個のアルコキシ、特にメトキシが好ましい。X、R<sup>3</sup>、Ra、Rb、Rcにおけるハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、フッ素が好ましい。R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、Ra、Rb、Rcにおける炭素数1〜18個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、炭素数1〜4個のアルキル、特にメチル、エチルが好ましい。R<sup>9</sup>、Ra、Rb、Rcにおけるアルシ基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ペンゾイルなどを示し、特に炭素数2〜3個のアルシ基が好ましい。R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>におけるアラールキルとは、炭素数1〜4個のアルキルにフェニル基が置換した基を示し、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、1、1-ジメチル-2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-フェニルブチル、2-フェニルブチル、1-フェニルブチルなどを示し、ベンジルが好ましい。Xとしては、水素原子、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、塩素、臭素などが挙げられ、ヒドロキシが好ましい。

【0022】R<sup>1</sup>の具体例としては、1-ベンジルペリリジン-4-イルアミノ、4-フェニルシクロヘキシル-1-イルアミノ、インドラン-2-イルアミノ、4-ヒドロキシ-4-（4-クロロフェニル）ペリリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-4-（2-ナフチル）ペリリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-4-（ベンジ

[b]チオフェン-2-イル）ペリリジン-1-イル、4-ベンジルペリリジン-1-イル、4-（4-フルオロベンジル）ペリリジン-1-イル、4-（4-クロロベンジル）ペリリジン-1-イル、4-（4-ブロモベンジル）ペリリジン-1-イル、4-フェニルペリリジン-1-イル、4-（4-フルオロフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（4-クロロフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（4-ブロモフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（4-メチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（4-トリフルオロメチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3-クロロフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3-フルオロフェニル）ペリリ

ジン-1-イル、4-（3-トリフルオロメチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3-ブロモフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3-メトキシフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3-メチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（2-フルオロフェニル）ペリリジン-1-イル、

【0023】4-（2-クロロフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（2-ブロモフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（2-メチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（2-メトキシフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3、4-ジメチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3、4-ジメトキシフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3、4-ジメチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（2、3-ジメチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（2、3-ジクロロフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3、5-ジメチルフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3、5-ジメトキシフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3、5-ジクロロフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（2、6-ジメトキシフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（3、4、5-トリメトキシフェニル）ペリリジン-1-イル、4-（1-ナフチル）ペリリジン-1-イル、4-（2-ナフチル）ペリリジン-1-イル、4-（6-メトキシナフタレン-2-イル）ペリリジン-1-イル、4-（ベンジ[b]チオフェン-2-イル）ペリリジン-1-イル、4-（ベンゾ[b]フラン-2-イル）ペリリジン-1-イル、4-（インドール-2-イル）ペリリジン-1-イル、4-（4-フルオロベンジル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-クロロベンジル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-ブロモベンジル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-フェニル-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-フルオロフェニル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

【0024】4-（4-クロロフェニル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-ブロモフェニル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-メチルフェニル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（3-クロロフェニル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（3-フルオロフェニル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-3、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、4-（3-ブロモフェニル）-3、

6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(3-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(3-メチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(2-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(2-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(2-ブロモフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(2-メチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(2-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(3-ジクロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル、4-(3, 4-ジメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジーン-1-イル。

キシナフタレン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-  
-ピリジン-1-イル、などが特に好ましい。



- (4 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(127) 1 - (2' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-1-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(128) 1 - (2' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、  
**【0029】** (144) 1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (3, 4-ジメチルフェニル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(146) 1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(147) 1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(148) 1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (6-メトキシナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(171) 1 - (2' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) - 4-メチルビベラジン、(173) 1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) - 4-メチルビベラジン、(177) 1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) - 4-フェニルビベラジン、(240) (+) - 1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン、(241) (-) - 1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリ

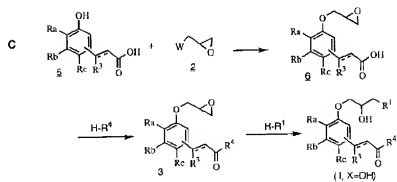
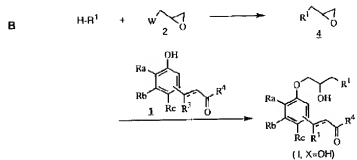
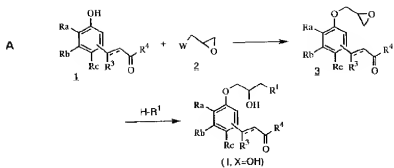
ン、(244) 2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド、および(248) 2' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジエチルアミドから選ばれる化合物またはその医薬上許容しうる塩が挙げられる。番号は実施例番号を示す。

**【0030】**一般式(1)の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(1)の化合物が不斉原子を有する場合に少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

**【0031】**一般式(1)の化合物および一般式(1)に含まれる本発明化合物、ならびに中間体化合物は以下に示す方法によって合成することができる。なお、下記反応式における各記号は特に示さない限り前記と同義である。一般式(1)で表される化合物の一般的な合成法は多数知られており、以下にその代表的な反応式A、B、C、D、E、Fを示す。式中、記号Wiは、有機合成における脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、メシレート、トシレート、ノシレート、トリフレートなどを表す。脱離基(または離核基)は有機合成の当業者に良く知られている。

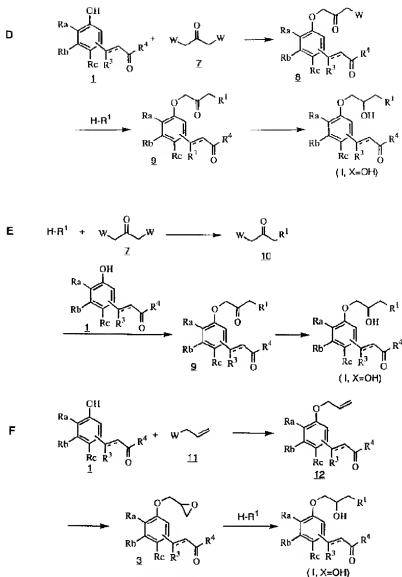
**【0032】**

**【化11】**



【 0 0 3 3 】

【 化 1 2 】

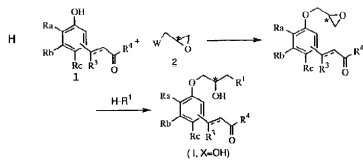
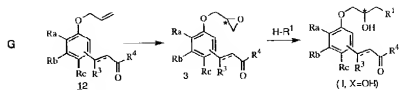


【0034】フェノール誘導体 (1) と、1位に脱離基を有する2，3-エポキシプロパン類 (2) との反応に続く、 $H-R^1$  との反応による方法 (反応式A)、 $H-R^1$  と、1位に脱離基を有する2，3-エポキシプロパン類 (2) との反応に続く、フェノール誘導体 (1) との反応による方法 (反応式B)、カルボン酸誘導体 (5) と1位に脱離基を有する2，3-エポキシプロパン類 (2) との反応で得られた生成物 (6) をアミド化し、中間体 (3) へと導いた後、 $H-R^1$  と反応させる方法 (反応式C)、フェノール誘導体 (1) と、1，3-位に脱離基あるいは離核基を持つ2-プロパン類 (7) との反応の後、 $H-R^1$  との反応を行い、得られる生成物 (9) を還元する方法 (反応式D)、 $H-R^1$  と、1，3-位に脱離基あるいは離核基を持つ2-プロパン類 (7) との反応の後、フェノール誘導体 (1) と

の反応を行い、得られる生成物 (9) を還元する方法 (反応式E)、フェノール誘導体 (1) と3-アリアルプロマイドのように、3位に脱離基あるいは離核基を持つアリアル化合物 (11) との反応で得られる生成物 (12) のエポキシ化を行い、引き続き $H-R^1$  と反応させる方法 (反応式F) などがあげられる。しかしながら、一般式 (1) の化合物を合成するための方法は、ここに挙げた方法以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。特に、光学活性な一般式 (1) の化合物 ( $X=OH$ ) は、下記の反応式G、H、I、J、K、L、Mのようにして合成することができる。

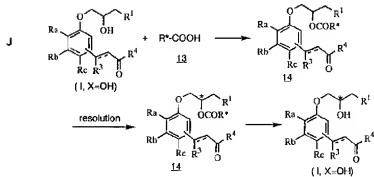
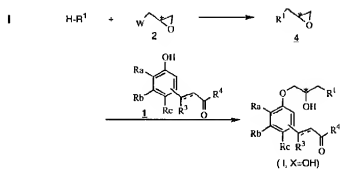
【0035】

【化13】



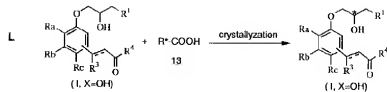
【0036】

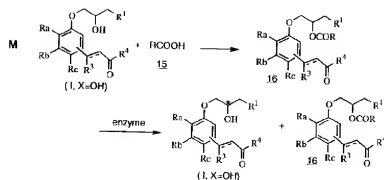
【化14】



【0037】

【化15】



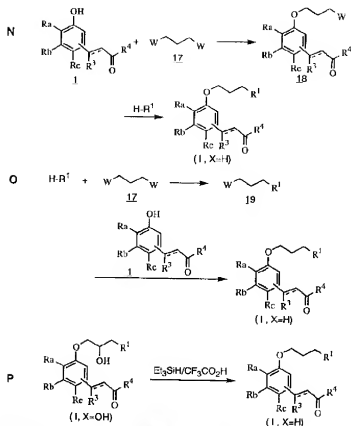


【0039】上記式中、記号R\*は、光学活性なカルボン酸のカルボキシル基以外の部分を表す。反応式Fで得られる中間体(12)を光学活性な塩基や不斉リガンドを触媒量あるいは化学量論量用いて不斉エポキシ化を行い、得られた光学活性な中間体(3)とH-R<sup>1</sup>との反応による方法(反応式G)、フェノール誘導体(1)と、光学活性な1位に脱離基を有する2, 3-エポキシプロパン誘導体(2)との反応の後、H-R<sup>1</sup>と反応させる方法(反応式H)、H-R<sup>1</sup>と、光学活性な1位に脱離基を有する2, 3-エポキシプロパン誘導体(2)との反応の後、フェノール誘導体(1)と反応させる方法(反応式I)、式(1)で表されるラセミ混合物を、光学活性なカルボン酸(13)と縮合させ、光学活性なエステル(14)に変換した後、結晶化あるいはカラムクロマトグラフィーなどにより、2つのジアステレオマーを分割する方法(反応式J)、反応式DおよびEで得

られる中間体(9)を、キラルなリガンドを用いて不斉還元する方法(反応式K)、式(1)で表されるラセミ混合物と、光学活性なカルボン酸(13)との間で塩を生成させることにより、結晶性の違いを利用して両異性体を分割する方法(反応式L)、式(1)で表されるラセミ混合物を、カルボン酸と縮合反応により、いったんエステルとした後、酵素を用いてエナンチオ選択的にエステルを加水分解する方法(反応式M)などがあげられる。しかしながら、光学活性な式(1)の化合物を得るための方法は、ここに挙げた方法以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。Xが水素原子である一般式(1)の化合物は、下記反応式N、O、Pのように合成することができる。

【0040】

【化17】

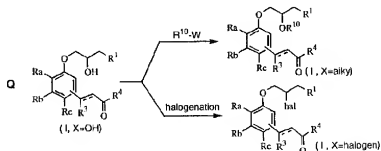


【0041】フェノール誘導体(1)と1、3位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体(17)との反応により中間体(18)を合成し、この中間体(18)と $H-R^1$ とを脱酸剤の存在下縮合させる方法(反応式N)や、 $H-R^1$ と、1、3位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体(17)との反応により中間体(19)を合成し、この中間体(19)とフェノール誘導体(1)とを脱酸剤の存在下縮合させる方法(反応式

O)及び、式(1,  $X=OH$ )で表される化合物のヒドロキシル基を還元する方法(反応式P)などがあげられる。また、一般式(1)で表される化合物のうち、 $X=$ アルコキシ、ハロゲンの化合物は、反応式Qのように、 $X=OH$ である一般式(1)の化合物から誘導することができる。

【0042】

【化18】

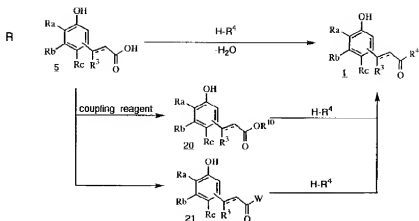


【0043】記号 $R^{10}$ はアルキル基を示す。 $X=OH$ である一般式(1)の化合物のヒドロキシル基を、アルキル化あるいはハロゲン化することにより、それぞれXが、アルコキシ基、ハロゲン原子の化合物を合成することができる(反応式Q)。反応式A、B、D、E、F、H、

I、N、Oで使用されるフェノール誘導体(1)は、反応式Rの方法によって合成が可能である。

【0044】

【化19】

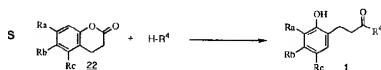


【0045】フェノール誘導体（1）は、カルボン酸誘導体（5）を、種々の縮合剤と共に $\text{H-R}^4$ と反応させる、エステル化した後に $\text{H-R}^4$ と反応させる、あるいはいったん酸ハロゲン化物のような活性化させた状態にした後、 $\text{H-R}^4$ と反応させる、などの方法によって合成することができる（反応式R）。しかしながら、フェノール誘導体（1）を得る方法は、ここに挙げた方法以

外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。特に、3-フェニルプロピオン酸アミド誘導体は、反応式Sのように、ジヒドロクマリン誘導体（2）と、 $\text{H-R}^4$ との反応で得ることができる。

【0046】

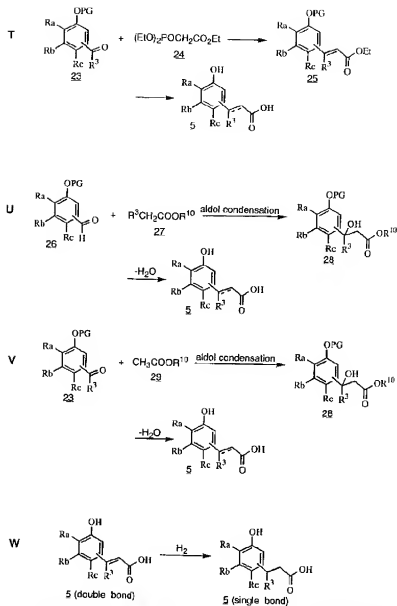
【化20】



【0047】反応式C、Rで使用されるカルボン酸誘導体（5）は、反応式T、U、V、Wに示す方法により合成することができる。

【0048】

【化21】



【0049】記号PGは、水酸基の求核性を隔離するためにの保護基を意味する。保護基としては、メトキシメチル基、ベンジル基、メチル基、アセチル基、メトキシエチル基などの有機合成化学者によく知られている水酸基の保護基を示す。カルボン酸中間体(5)は、(23)で表される中間体をジエチルホスホノアセティックアシッドエチルエステル(24)のようなホーナー-エモンス試薬と反応させることにより誘導することができる(反応式T)。またベンズアルデヒド誘導体(26)と、式(27)で表されるようなアルキルエステルとのアルドール反応ののち、生成したアルコール体(28)の脱水反応によっても得ることができる(反応式U)。同様に、中間体(23)と、酢酸エステル(29)とのアルドール反応ののち、生成したアルコール体(28)の脱水反応によっても得ることができる(反応式V)。このようにして得られた中間体(5)の水素添加反応を

行うことで、単結合中間体(5)を得ることができる(反応式W)。再度、これらの化合物を合成するための方法は、ここに挙げた以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。最終的に本発明の一般式(1)に到るこれらの反応およびその適用は、有機化学合成の当業者によく知られたものである。条件および試薬を、記載されたものだけでなく、本発明化合物を含む特別な一般式(1)の化合物を合成するための方法に適用するための改良は、合成化学者に知られている。より詳細に記載するために、各合成例を実施例の項に記載する。

【0050】上記のようにして得られる一般式(1)の化合物は、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対し高い親和性を有し、且つ5-HT再取り込みの強い阻害作用も併せ持つことから、セロトニン作動性の神経伝達の機能障害に伴う疾



病に対する有効な薬剤となりうる。すなわち、本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即時性抗うつ薬として有用であり、また5-HTによって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害( OCD)、パニック障害、社会不安障害( social phobia)、季節性感情障害( seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害( PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー( feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常、ドラッグの濫用等、ヒトを含む哺乳類の治療においても有用である。本発明の化合物を医薬として用いる場合、哺乳類へ、薬学上許容される量の一般式( I)の化合物又は薬学上許容されるその酸付加塩を全身投与することを含む。投与量は、各ケースに於いて、注意深く調整しなければならず、かつ年齢、体重、及び被投体の状態、投与ルート及び病気の性質及び重症を考慮して、一般に、非経口投与の場合には1日の投与量は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは $0.1 \sim 1 \text{ mg/kg}$ であり、経口投与の場合には $0.5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは $1 \sim 5 \text{ mg/kg}$ である。投与は、経口、直腸及び非経口(例として、筋肉、静脈内、経皮及び皮下が挙げられる)投与を含む。

【0051】本発明の化合物は、抗うつ目的で、単一の治療剤として、または他の治療剤との混合物として投与されても良い。治療上、これらは一般に、一般式

( I)の化合物の抗うつ量又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体からなる薬学的な組成物として与えられる。ユニット投与量あたり、約 $1 \sim 500 \text{ mg}$ の活性成分を与える薬学的な組成物を望み、従来からの方法により、錠剤、ロゼンジ(錠剤)、カプセル、粉末、水性または油性懸濁液、シロップ、エリキシン、及び水溶液として調製される。使用する薬学的な組成物の性質は、当然、目的の投与ルートに依る。例えば、経口組成物は、錠剤またはカプセルでもよく、結合剤(でんぷん等)及び潤滑剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)のような従来の賦形剤を含有していても良い。従来の薬学的なビヒクルを含む本化合物の溶液または懸濁液を、静脈注射用の水溶液又は筋肉注射用の油性懸濁液のような、非経口投与用に用いても良い。

【0052】

【実施例】以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例、実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。以下に実施例に於いて、温度は摂氏で表されており、融点は補正を行っていない。核磁気共鳴( NMR) スペクトル特性は、テトラメチルシラン( TMS) を比較標準に用い、これに対

する化学シフト(  $\delta$ ) を ppm で表している。 $^1\text{H-NMR}$  スペクトルデータの様々なシフトにおける相対面積は、分子中の官能基の水素原子の数に相当する。シフトの多重度に関する性質は、幅広い( broad)、幅広い1重線( bs)、1重線( s)、多重線( m)、5重線( penth)、4重線( q)、3重線( t)、又は2重線( d) と記載されている。DMSO- $d_6$  は、重水素化ジメチルスルホキシドの略語として、 $\text{CDCl}_3$  は重水素化クロロホルムの略語として用いており、その他の略語は慣用のものを使用している。カップリング定数 J の単位は度で表記した。分析薄層クロマトグラフィー( TLC) は $0.25 \text{ mm}$  の EM シリカゲル 60 F-254 を塗布したガラス板上で行った。また、分取クロマトグラフィーは EM シリカゲルを用いて行った。使用した溶媒は試薬グレードのものをを用いた。

【0053】原料合成例1

3- (2-ヒドロキシフェニル) プロピオンアミド  
氷冷下、 $30 \text{ mL}$  のアンモニア水にジヒドロクマリン  $20 \text{ mL}$  を加え、激しく攪拌した。この不均一系混合物に、テトラヒドロフラン  $5 \text{ mL}$  を加えると直ちに発熱が生じ、均一系となった。反応終了を TLC で確認後、塩酸にて中和、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下濃縮して白色固体  $19 \text{ g}$  を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。融点  $71 \sim 73^\circ\text{C}$

【0054】原料合成例2

4- (3- (2-ヒドロキシフェニル) プロピオン) モルホリン

モルホリン  $11 \text{ mL}$  を含む THF (テトラヒドロフラン)  $10 \text{ mL}$  に、氷冷下、ジヒドロクマリン  $15 \text{ mL}$  を加え、激しく攪拌した。反応終了を TLC で確認後、塩酸にて中和、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下濃縮することで白色固体  $25 \text{ g}$  を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。融点  $63 \sim 66^\circ\text{C}$

【0055】原料合成例3

2'-ヒドロキシナフタミド

2'-ヒドロキシ桂皮酸メチルエステル  $15 \text{ g}$  とアンモニア  $300 \text{ mL}$  を  $40 \sim 50^\circ\text{C}$  にて7日間攪拌した。TLC にて原料が消失したことを確認し、塩酸にて中和後、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下濃縮して黄色固体  $10 \text{ g}$  を得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

【0056】原料合成例4

1- (2'-ヒドロキシナフタミド) ピロリジン

2'-ヒドロキシ桂皮酸  $30 \text{ g}$  を  $150 \text{ mL}$  のクロロホルムに懸濁させ  $0^\circ\text{C}$  に冷却した。ここへ塩化チオニル  $1$

8 mLとジメチルホルムアミド0.5 mLを加え徐々に加熱しながら1時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。ここへテトラヒドロフラン50 mLを加え、テトラヒドロフラン溶液とし、0℃に冷却しながら激しく攪拌した。ピロリジン35 mLのテトラヒドロフラン溶液150 mLを、上記クロライドのテトラヒドロフラン溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を60℃にて30分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水および酢酸エチルで洗浄し、白色固体25 gを得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.90 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.56 (t, J=6.9, 2H), 3.63 (t, J=6.9, 2H), 6.82 (t, J=7.8, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (t, J=7.3, 1H), 7.42 (d, J=5.9, 1H), 7.87 (d, J=15.6, 1H), 9.43 (bs, 1H)

#### 【0057】原料合成例5

##### 4-(2'-ヒドロキシシナモイル)モルホリン

2'-ヒドロキシ桂皮酸25 gを150 mLのクロホルムに懸濁させ0℃に冷却した。ここへ塩化チオニル25 mLとジメチルホルムアミド1.0 mLを加え徐々に加熱しながら1時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン100 mLを加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃に冷却しながら激しく攪拌した。モルホリン40 mLを、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を60℃にて30分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄し、白色固体19 gを得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.71 (bs, 8H), 6.83 (t, J=7.3, 1H), 6.92 (dd, J=2.5, 7.3, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.40-7.72 (m, 1H), 7.87 (d, J=15.6, 1H), 9.43 (bs, 1H)

#### 【0058】原料合成例6

##### 1-(2'-ヒドロキシシナモイル)ピペリジン

2'-ヒドロキシ桂皮酸10 gを100 mLのクロホルムに懸濁させ0℃に冷却した。ここへ塩化チオニル10 mLとジメチルホルムアミド0.5 mLを加え徐々に加熱しながら1時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン100 mLを加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃に冷却しながら激しく攪拌した。ピペリジン15 mLを、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を60℃にて30分間攪

拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄し、油状物13 gを得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0059】原料合成例7

##### 4-(5'-クロロ-2'-ヒドロキシシナモイル)モルホリン

5'-クロロ-2'-ヒドロキシ桂皮酸9 gを70 mLのクロホルムに懸濁させ0℃に冷却した。ここへ塩化チオニル6.6 mLとジメチルホルムアミド0.5 mLを加え徐々に加熱しながら1時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン50 mLを加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃に冷却しながら激しく攪拌した。モルホリン10 mLを、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を60℃にて30分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄し、白色固体8.8 gを得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0060】原料合成例8

##### 1-(2'-ヒドロキシ-β-メチルシナモイル)ピロリジン

2'-ヒドロキシ-β-メチル桂皮酸6 gを1000 mLのクロホルムに懸濁させ0℃に冷却した。ここへ塩化チオニル9 mLとジメチルホルムアミド0.3 mLを加え徐々に加熱しながら1時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン50 mLを加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃に冷却しながら激しく攪拌した。ピロリジン10 mLを、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を60℃にて30分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、水層を3回酢酸エチルにて抽出した。有機層を集め、飽和食塩水で分液後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。固形物を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、得られたオイル状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、白色結晶2.0 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.89 (m, 4H), 2.39 (d, J=1.5, 3H), 3.46 (t, J=6.8, 2H), 3.56 (t, J=6.3, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.88 (t, J=6.3, 1H), 6.95 (d, J=7.8, 1H), 7.11 (d, J=7.8, 1H), 7.16 (t, J=6.3, 1H)

#### 【0061】原料合成例9

##### 1-(3'-ヒドロキシフェニル)シナナムイド

3'-ヒドロキシ桂皮酸メチルエステル10 gとアンモニア水200 mLを40～50℃にて5日間攪拌した。TLCにて原料が消失したことを確認し、塩酸にて中和後、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を飽和食塩水

で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧下濃縮して黄色固体5gを得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。融点41-44℃

#### 【0062】原料合成例10

1-(3'-ヒドロキシシナモイル)ピロリジン  
3'-ヒドロキシ桂皮酸10gを100mLのクロロホルムに懸濁させ0℃に冷却した。ここへ塩化チオニル8mLとジメチルホルムアミド0.5mLを加え徐々に加熱しながら2時間還流した。懸濁溶液が透明となったことを確認し、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを減圧下濃縮した。テトラヒドロフラン50mLを加えテトラヒドロフラン溶液としたのち、0℃に冷却しながら濃く攪拌した。ピロリジン12mLを、上記溶液中に滴下した。滴下終了後、反応混合物を60℃にて30分間攪拌、冷却後塩酸にて中和し、得られた結晶を水及び酢酸エチルで洗浄し、白色固体9gを得た。この粗生成固体は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0063】原料合成例11

1-(2'-(3-クロロプロピル-1イル)シナモイル)ピロリジン

1-(2'-ヒドロキシシナモイル)ピロリジン(原料合成例4)7g、炭酸カリウム13g、3-ブロモ-1-クロロプロパン20gをジメチルホルムアミド50mLに加え、90℃にて5時間過熱攪拌した。冷却後、水にあげ、水槽を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物を10g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90 (t, J = 7.3H, 2), 2.01 (t, J = 7.3, 2H), 2.29 (m, 3H), 3.58 (m, 6H), 3.78 (t, J = 7.3, 2H), 4.19 (t, J = 7.3, 2H), 6.84 (d, 1H, J = 14.4), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.51 (d, J = 6.9, 1H), 7.95 (d, J = 14.4, 1H)

#### 【0064】原料合成例12

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオンアミド23gを水酸化カリウム水溶液(15g/150mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン16gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のカラムクロマトグラフィー処理(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、表題化合物15gを得た。融点56-58℃

#### 【0065】原料合成例13

4-(3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンイル)モルホリン

4-(3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオンイル)モルホリン20gを水酸化カリウム水溶液(11g/100mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン19gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のカラムクロマトグラフィー処理(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、表題化合物16gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.60-2.75 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.55 (bs, 4H), 3.60 (bs, 4H), 3.89 (dd, J = 6.4, 11.3, 1H), 4.33 (dd, J = 2.4, 11.3, 1H), 6.82 (d, J = 8.3, 1H), 6.92 (t, J = 7.3, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H)

#### 【0066】原料合成例14

2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナナムアミド

2'-ヒドロキシシナナムアミド25gを水酸化カリウム水溶液(28g/200mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン26gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、黄色固体16gを得た。融点44-46℃

#### 【0067】原料合成例15

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジン

1-(2'-ヒドロキシシナモイル)ピロリジン19gを水酸化カリウム水溶液(20g/150mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン25gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、黄色固体11gを得た。融点60-62℃

#### 【0068】原料合成例16

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)モルホリン

4-(2'-ヒドロキシシナモイル)モルホリン30gを水酸化カリウム水溶液(25g/300mL)に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン35gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル

にて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理（ヘキサン/酢酸エチル）を行い、黄色固体16gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80 (m, 1H), 2.92 (t, J=4.9, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.03 (td, J=5.4, 10.7, 1H), 6.90 (d, J=8.3, 1H), 6.99 (t, J=7.8, 1H), 7.10 (d, J=15.1, 1H), 7.28 (t, J=7.3, 1H), 7.48 (d, J=7.8, 1H), 7.88 (d, J=15.7, 1H)

#### 【0069】原料合成例17

##### 1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベリジン

1- (2' - ヒドロキシシンナモイル) ビベリジン13gを水酸化カリウム水溶液 (20g/200mL) に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン21gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理（ヘキサン/酢酸エチル）を行い、油状物13gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58-1.78 (m, 6H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.90-2.94 (m, 1H), 3.40 (bs, 1H), 3.58-3.77 (m, 4H), 4.02-4.17 (m, 1H), 4.21-4.33 (M, 1H), 6.88-7.18 (m, 3H), 7.23-7.38 (m, 1H), 7.43-7.58 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H)

#### 【0070】原料合成例18

##### 4- (5' - クロロ-2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (5' - クロロ-2' - ヒドロキシシンナモイル) モルホリン8.4gを水酸化カリウム水溶液 (3.3g/100mL) に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン10gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0071】原料合成例19

##### 1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) $\beta$ -メチルシンナモイル) ビロリジン

1- (2' - ヒドロキシシンナモイル) ビロリジン0.4gを水酸化カリウム水溶液 (1g/30mL) に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン2gを室温

下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮し、油状物2.2gを得た。この組成物は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0072】原料合成例20

##### 3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナミド

3' - ヒドロキシシンナミド7gを水酸化カリウム水溶液 (10g/100mL) に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン10gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮し、油状物7gを得た。この組成物は、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0073】原料合成例21

##### 1- (3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジン

1- (3' - ヒドロキシシンナモイル) ビロリジン15gを水酸化カリウム水溶液 (8.5g/100mL) に溶解させ、ここへエピクロロヒドリン10gを室温下で加えた後、更に12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、固形物を濾過後、溶媒を減圧下濃縮し、油状物7gを得た。この組成物を精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0074】原料合成例22

##### (-) - 4- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン

ジメチルホルムアミド70mLに水素化ナトリウム0.9gを加え、氷雪下で冷却したのち、4- (2' - ヒドロキシシンナモイル) モルホリン5.1gを加えて温度にて攪拌を続けた。30分後、(2R) - (-) - グリシジルトシラート5.0gを加え氷浴を外し、室温で2時間攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機溶媒を減圧下留置すると、淡黄色結晶が得られた。この結晶を酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物5.2gを得た。融点112-114℃,  $[\alpha]_D^{25} = -66.8^\circ$  (c0.1, メタノール), 96% ee (DAICEL CHIRALPAK AS, ヘキサン/イソプロピルアルコール=4/1, flow rate 1.0mL/min, detection at 254nm, 19.2min (+) - form, 22min (-) - form)

#### 【0075】原料合成例23

##### (+) - 4- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン

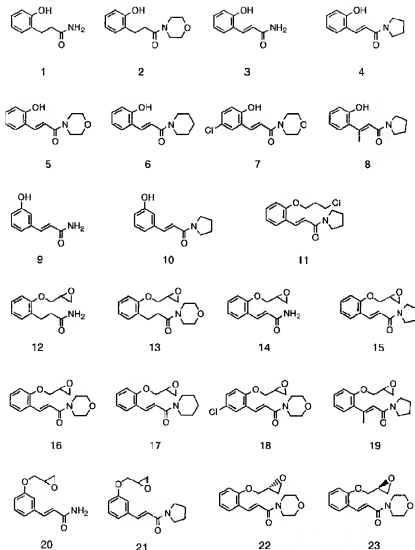
ジメチルホルムアミド70mLに水素化ナトリウム0.

9 gを加え、氷零下に冷却したのち、4-(2'-ヒドロキシシナモイル)モルホリン5.1 g加えこの温度にて攪拌を続けた。30分後、(2S)-(+)-グリシジルシラート5.0 gを加え氷浴を外し、室温で2時間攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機溶媒を減圧下留去すると、淡黄色結晶が得られた。この結晶を酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物5.0 gを得た。融点113-115

℃,  $[\alpha]_D^{25} + 65.5^\circ$  (c 0.1, メタノール), 95% ee (DAICEL CHIRALPAK AS, ヘキサインプロピルアルコール=4/1, flow rate 1.0 mL/min, 19.2 min (+)-form, 22 min (-)-form) 上記の原料合成例で得られる化合物の構造式を化22に示す。

【0076】

【化22】



【0077】実施例1

3-(2-(3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド・p-トルエンスルホン酸塩

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド2.0 gと4-ベンジルピペリジン2.0 gをエタノール50 mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状成績体を得た。

この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下することで、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物3.6 gを得た。融点139-141℃

【0078】実施例2

3-(2-(3-(1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ

シ) フェニル) プロピオンアミド 2.0 g と 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 2.0 g をエタノール 50 mL に溶解し、3 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体に少量のアセトンを加え、冷却することで白色結晶 0.57 g を得た。120-121℃

#### 【0079】実施例 3

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(インダン-2-イルアミノ)プロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミドと 2-アミノインダン をメタノールに溶解し、加熱還流したのち溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0080】実施例 4

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルシクロヘキシル)アミノ)プロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド 1.5 g と 1-アミノ-4-フェニルシクロヘキサン 1.5 g をエタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣にアセトンを加え冷却することで、淡黄色結晶が得られた。この粗結晶をアセトンから再結晶する事で表題化合物を白色結晶として 0.96 g 得た。融点 103-105℃

#### 【0081】実施例 5

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド・1/4水和物

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド 1.1 g と 3,6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン 0.8 g をメタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで白色結晶である表題化合物 1.26 g を得た。融点 144-146℃

#### 【0082】実施例 6

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミドと 3,6-ジヒドロ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリ

ジンをメタノールをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0083】実施例 7

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド・1/4水和物

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド 1.1 g と 3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン 0.8 g をメタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで白色の表題化合物 1.05 g を得た。融点 156-158℃

#### 【0084】実施例 8

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミドと 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0085】実施例 9

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミドと 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0086】実施例 10

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオンアミド

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミドと 4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0087】実施例 11

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)

フェニル) プロピオンアミド・p-トルエンスルホン塩  
3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオンアミド1.1gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.8gをメタノール50mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、アセトン/パラトルエンスルホン酸を加えパラトルエンスルホン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物1.26gを得た。融点164-166℃

【0088】実施例12

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0089】実施例13

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0090】実施例14

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルジメチルアミンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0091】実施例15

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン1.1gと3,

6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン0.8gをメタノール50mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物質である表題化合物1.0gを得た。

【0092】実施例16

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0093】実施例17

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジンと4-(ナフタレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0094】実施例18

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピロリジンと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0095】実施例19

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)プロピルオキシ)フェニル)プロピオニルピペリジン

3-(2-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)フェニル)プロピオニルピペリジンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0096】実施例20

3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン

－1－イル）ビペリジン－1－イル）プロピルオキシ）  
フェニル）プロピオニルビペリジン  
3－（2－（2－ヒドロキシ－3－（4－（ナフタレン－1－イル）ビペリジン）をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0097】実施例21

3－（2－（2－ヒドロキシ－3－（4－（ナフタレン－2－イル）ビペリジン－1－イル）プロピルオキシ）  
フェニル）プロピオニルビペリジン  
3－（2－（2，3－エポキシプロパン－1－イルオキシ）フェニル）プロピオニルビペリジンと4－（ナフタレン－2－イル）ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0098】実施例22

4－（3－（2－（3－（4－（4－フルオロフェニル）ビペラジン－1－イル）－2－ヒドロキシプロピル  
オキシ）フェニル）プロピオニル）モルホリン・2塩酸塩・1/2水和物

4－（3－（2－（2，3－エポキシプロパン－1－イルオキシ）フェニル）プロピオニル）モルホリン2.0 gと4－フルオロフェニルビペラジン1.5 gをメタノール50 mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物1.731 gを得た。融点186－189℃

【0099】実施例23

4－（3－（2－（2－ヒドロキシ－3－（3，6－ジ  
ヒドロ－4－（4－メチルフェニル）－2H－ピリジン  
－1－イル）プロピルオキシ）フェニル）プロピオニル）モルホリン

4－（3－（2－（2，3－エポキシプロパン－1－イルオキシ）フェニル）プロピオニル）モルホリン1.1 gと3，6－ジヒドロ－4－（4－メチルフェニル）－2H－ピリジン0.8 gをメタノール50 mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製することで油状物質である表題化合物1.0 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.94 (s, 3 H), 2.52－2.80 (m, 7 H), 2.83－3.20 (m, 3 H), 3.16－3.22 (m, 1 H), 3.91－3.99 (m, 1 H), 4.00－

4.11 (m, 2 H), 4.13－4.26 (m, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 6.81－6.93 (m, 2 H), 7.09－7.38 (m, 6 H)

【0100】実施例24

4－（3－（2－（2－ヒドロキシ－3－（3，6－ジ  
ヒドロ－4－（ナフタレン－2－イル）－2H－ピリジン  
－1－イル）プロピルオキシ）フェニル）プロピオニル）モルホリン

4－（3－（2－（2，3－エポキシプロパン－1－イルオキシ）フェニル）プロピオニル）モルホリン3，6－ジヒドロ－4－（ナフタレン－2－イル）－2H－ピリジンをメタノール50 mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製することで表題化合物0.82 gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.55－3.11 (m, 10 H), 3.18－3.44 (m, 6 H), 3.57 (bs, 4 H), 3.91－4.00 (m, 1 H), 4.01－4.12 (m, 2 H), 4.14－4.26 (m, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 6.80－6.92 (m, 2 H), 7.09－7.26 (m, 2 H), 7.33－7.47 (m, 2 H), 7.58 (d, J=8.3, 1 H), 7.70－7.84 (m, 4 H)

【0101】実施例25

4－（3－（2－（3－（4－フェニルビペリジン－1  
－イル）－2－ヒドロキシプロピルオキシ）フェニル）  
プロピオニル）モルホリン

4－（3－（2－（2，3－エポキシプロパン－1－イルオキシ）フェニル）プロピオニル）モルホリンと4－ベンジルビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0102】実施例26

4－（3－（2－（2－ヒドロキシ－3－（4－（ナフ  
タレン－1－イル）ビペリジン－1－イル）プロピルオ  
キシ）フェニル）プロピオニル）モルホリン

4－（3－（2－（2，3－エポキシプロパン－1－イルオキシ）フェニル）プロピオニル）モルホリンと4－（ナフタレン－1－イル）ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0103】実施例27

4－（3－（2－（2－ヒドロキシ－3－（4－（ナフ  
タレン－2－イル）ビペリジン－1－イル）プロピルオ  
キシ）フェニル）プロピオニル）モルホリン

4－（3－（2－（2，3－エポキシプロパン－1－イ



ルオキシ) フェニル) プロピオニル) モルホリン 1.0 g と 4- (ナフタレン-2-イル) ピベリジン 0.8 g をメタノール 50 mL に溶解し、5 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物の表題化合物 1.1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85-1.96 (m, 5H), 2.19 (t, J=11.2, 1H), 2.43 (t, J=11.2, 1H), 2.54-2.71 (m, 5H), 2.95-3.06 (m, 3H), 3.15 (d, J=11.3, 1H), 3.34-3.44 (m, 4H), 3.60 (bs, 4H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (dd, J=2.9, 4.9, 1H)

#### 【0104】実施例 28

2' - (3- (4-ベンジルピベリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナムアミド・p-トルエンスルホン酸塩・1/4水和物

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 0.35 g と 4-ベンジルピベリジン 0.4 g をエタノール 30 mL に溶解し、1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 0.2 g を得た。融点 182-184℃

#### 【0105】実施例 29

2' - (3- (1-ベンジルピベリジン-4-イルアミド) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナムアミド・1/4水和物

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 0.35 g と 4-アミノ-1-ベンジルピベリジン 0.35 g をエタノール 30 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、冷却することで表題化合物を白色結晶として 0.034 g 得た。融点 139-141℃

#### 【0106】実施例 30

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4-フェニルシクロヘキシル) アミノ) プロピルオキシ) シンナムアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 1.0 g と 1-アミノ-4-フェニルシクロヘキサン 1.0 g をエタノール 30 mL に溶解し、

4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を 0.26 g 得た。

#### 【0107】実施例 31

2' - (2-ヒドロキシ-3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと 3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0108】実施例 32

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4-フェニルピベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド・1/4水和物

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 1.0 g と 4-フェニルピベリジン 1.0 g をエタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、冷却することで表題化合物を白色結晶として 0.56 g 得た。融点 159-161℃

#### 【0109】実施例 33

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ピベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと 4- (ナフタレン-1-イル) ピベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0110】実施例 34

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ピベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド・1/4水和物

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド 1.0 g と 4- (ナフタレン-2-イル) ピベリジン 1.0 g をメタノールに溶解し、4 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物が得られた。融点 178-180℃

#### 【0111】実施例 35

1- (2' - (3- (4- (4-フルオロフェニル) ピベリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 塩酸塩

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナナモイル)ピロリジン2.0gと4-フルオロフェニルピバジン1.4gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物1.41gを得た。融点134-136℃

#### 【0112】実施例36

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-ベンジルペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シナナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナナモイル)ピロリジン1.8gと4-ベンジルペリジン1.5gをメタノールに溶解し3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物1.8gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.39 (m, 2H), 1.48-1.73 (m, 6H), 1.81-2.03 (m, 4H), 2.25 (t, J=1.2, 1H), 2.44-2.60 (m, 4H), 2.78 (d, J=7.8, 1H), 2.96 (d, J=7.8, 1H), 3.57-3.64 (m, 4H), 4.00-4.13 (m, 3H), 6.91-6.93 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 3H), 7.23-7.38 (m, 3H), 7.48 (d, J=7.8, 1H), 7.89 (d, J=15.6, 1H)

#### 【0113】実施例37

1-(2'-(3-(1-ベンジルペリジン-4-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シナナモイル)ピロリジン 2塩酸塩 1/2水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナナモイル)ピロリジン0.8gと4-フルオロ-1-ベンジルペリジン0.6gをメタノール50mLに溶解し、6時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のイソプロピルアルコールに溶解し、こへ塩酸-イソプロピルアルコール溶液を滴下することで、塩酸塩とした後、得られた白色結晶をイソプロピルアルコールから再結晶することにより、表題化合物0.37gを得た。融点250℃以上

#### 【0114】実施例38

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(インダン-2-イルアミノ)プロピルオキシ)シナナモイル)ピロリジン塩酸塩

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナナモイル)ピロリジン1.5gと2-アミノインダン1.0gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を滴下することで、塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物0.27gを得た。210℃(分解)

#### 【0115】実施例39

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルシクロヘキサ-1-イルアミノ)プロピルオキシ)シナナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナナモイル)ピロリジンと1-アミノ-4-フェニルシクロヘキサ-1-イルアミンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0116】実施例40

1-(2'-(3-(4-(4-フルオロベンジル)ペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シナナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナナモイル)ピロリジンと4-フルオロベンジルペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0117】実施例41

1-(2'-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シナナモイル)ピロリジン・p-トルエンスルホン酸塩・1/4水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナナモイル)ピロリジン1.0gと4-クロロフェニル-4-ヒドロキシペリジン1.0gをメタノール30mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状成績体を得た。この油状成績体を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下することで、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物1.146gを得た。融点211-214℃

#### 【0118】実施例42

1-(2'-(3-(4-(4-プロモフェニル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シナナモイル)ピロリジン



フェニル) - 4-ヒドロキシビバリン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ヒドロキシビバリンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0129】実施例53

1- (2' - (3- (4- (2, 3-ジクロロフェニル) - 4-ヒドロキシビバリン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン 1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (2, 3-ジクロロフェニル) - 4-ヒドロキシビバリンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0130】実施例54

1- (2' - (2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシ-4- (4-ナフタレン-2-イル) ベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン・p-トルエンスルホン酸塩

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジン 1.5 g と4-ヒドロキシ-4- (4-ナフタレン-2-イル) ベリジン 1.5 g をメタノール 50 mL に溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下することで、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物 1.54 g を得た。融点 208-210℃

【0131】実施例55

1- (2' - (3- (4- (ベンジ [b] チオフェン-2-イル) - 4-ヒドロキシビバリン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン・p-トルエンスルホン酸塩

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジン 1.2 g と4- (ベンジ [b] チオフェン-2-イル) - 4-ヒドロキシビバリン 1.2 g をメタノール 30 mL に溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状成体を得た。この油状成体を少量のアセトンに溶解し、パラトルエンスルホン酸のアセトン溶液を滴下し、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、

表題化合物 1.4 g を得た。融点 215-217℃

【0132】実施例56

1- (2' - (3- (4- (4-クロロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン・p-トルエンスルホン酸塩・1/2水和物

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジン 1.5 g と4- (4-クロロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン 1.2 g をメタノール 50 mL に溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、アセトン-パラトルエンスルホン酸を加えパラトルエンスルホン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 1.8 g を得た。融点 150-152℃

【0133】実施例57

1- (2- (3- (3, 6-ジヒドロ-4-フェニル-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと3, 6-ジヒドロ-4-フェニル-2H-ピリジン をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0134】実施例58

1- (2' - (3- (4- (4-プロモフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン・2塩酸塩・3/4水和物

1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジン 1.1 g と4- (4-プロモフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン 0.8 g をメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の2塩酸塩 3/4水和物 1.5 g を得た。融点 225-228℃

【0135】実施例59

1- (2' - (3- (4- (4-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン 1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (4-フルオロフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン をメタ

ノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0136】実施例60

1-(2'-(3-(4-(4-メチルフェニル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン・塩酸塩・9/4水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩9/4水和物0.7gを得た。融点138-140℃

【0137】実施例61

1-(2'-(3-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン・塩酸塩・9/4水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩9/4水和物1.1gを得た。融点113-115℃

【0138】実施例62

1-(2'-(3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン・塩酸塩・3/2水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩3/2水和物1.0gを得た。融点134-136℃

【0139】実施例63

1-(2'-(3-(4-(3-クロロフェニル)-

3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン-1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物0.85gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.83-1.92 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.55 (bs, 2H), 2.68-2.80 (m, 3H), 2.83-2.98 (m, 1H), 3.19 (d, J=17.1, 1H), 3.37 (d, J=17.1, 1H), 3.58-3.69 (m, 4H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.10-4.15 (m, 1H), 6.09 (bs, 1H), 6.90-7.01 (m, 3H), 7.10-7.18 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (d, J=6.4, 1H), 7.95 (d, J=15.6, 1H)

【0140】実施例64

1-(2'-(3-(4-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0141】実施例65

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4-(3,4-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで表題化合物0.85gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.81-2.03 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.66-2.79 (m, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.18-3.40 (m, 1H), 3.51-3.66 (m, 4H), 3.92 (bs, 1H), 4.09 (d, J=

3. 9、2H)、4. 20-4. 30 (m, 1H)、6. 01 (s, 1H)、6. 93 (d, J=15. 6、1H)、6. 93-7. 34 (m, 6H)、7. 51 (d, J=1. 5、1H)、(d, J=15. 6、1H)

【0142】実施例66

1- (2'- (3- (4- (3, 4-ジクロロフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン塩酸塩

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (3, 4-ジクロロフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩1. 0 gを得た。融点152-154℃

【0143】実施例67

1- (2'- (3- (4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0144】実施例68

1- (2'- (3- (4- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物1. 0 gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 90-1. 97 (m, 2H)、1. 97-2. 05 (m, 2H)、2. 55 (bs, 1H)、2. 63-2. 83 (m, 3H)、2. 91-2. 99 (m, 1H)、3. 20 (d, J=11. 2、1H)、3. 39 (d, J=11. 5、1H)、3. 58-3. 69 (m, 4H)、4. 10-4. 18 (m, 2H)、4. 21-4. 28

(m, 1H)、5. 98 (bs, 3H)、6. 79 (d, J=8. 3、1H)、6. 85-7. 03 (m, 4H)、7. 29-7. 38 (m, 1H)、7. 53 (d, J=7. 8、1H)、7. 96 (d, J=15. 6、1H)

【0145】実施例69

1- (2'- (3- (4- (ナフタレン-1-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (ナフタレン-1-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0146】実施例70

1- (2'- (3- (4- (ナフタレン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (ナフタレン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物0. 75 gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 78-2. 02 (m, 4H)、2. 34 (bs, 1H)、2. 66-2. 89 (m, 5H)、2. 90-3. 03 (m, 1H)、3. 21-3. 46 (m, 2H)、3. 50-3. 68 (m, 4H)、3. 92 (bs, 1H)、4. 10 (d, J=4. 9、2H)、4. 21-4. 32 (m, 1H)、6. 23 (s, 1H)、6. 88-7. 03 (m, 3H)、7. 23-7. 37 (m, 1H)、7. 39-7. 66 (m, 4H)、7. 71-7. 88 (m, 4H)、7. 97 (d, J=15. 6、1H)

【0147】実施例71

1- (2'- (3- (4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0148】実施例72

1- (2'- (3- (4- (ベンズ (b) チオフェン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (ペンズ (b) チオフェン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

**【0149】実施例73**

1- (2'- (3- (4- (インドール-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン 1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (インドール-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

**【0150】実施例74**

1- (2'- (3- (4- (4-クロロフェニル) ベビリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジン1.5gと4- (4-クロロフェニル) ベビリジン1.2gをメタノール50 mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、表題化合物1.05gを得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-2.05 (m, 7H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29 (bs, 1H), 2.35-2.69 (m, 4H), 2.98 (d, J=11.7, 1H), 3.12 (d, J=11.7, 1H), 3.52-3.67 (m, 4H), 3.94 (bs, 1H), 4.07 (d, J=4.8, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 6.90 (d, J=16.1, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.3, 2H), 7.26 (d, J=8.3, 2H), 7.26-7.38 (m, 1H), 7.51 (d, J=6.3, 1H), 7.96 (d, J=15.6, 1H)

**【0151】実施例75**

1- (2'- (3- (4-フェニルベビリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4-フェニルベビリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物1.3gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-2.00

(m, 10H), 2.03-2.74 (m, 4H), 2.98 (d, J=11.2, 1H), 3.13 (d, J=11.2, 1H), 4.08 (d, J=4.4, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.18-7.50 (m, 6H), 7.51 (d, J=1.4, 1H), 7.95 (d, J=15.6, 1H)

**【0152】実施例76**

1- (2'- (3- (4- (4-プロモフェニル) ベビリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン塩酸塩3/4水和物

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジン0.6gと4- (4-プロモフェニル) ベビリジン0.6gをメタノール中、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶の表題化合物0.8gを得た。融点127-129℃  
**【0153】実施例77**

1- (2'- (3- (4- (4-フルオロフェニル) ベビリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (4-フルオロフェニル) ベビリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物0.88gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-2.04 (m, 7H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.35-2.70 (m, 4H), 2.97 (d, J=11.2, 1H), 3.12 (d, J=11.8, 1H), 3.51-3.68 (m, 4H), 3.91 (bs, 1H), 4.08 (d, J=4.4, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 6.91 (d, J=15.6, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H), 7.12-7.37 (m, 5H), 7.52 (d, J=2.4, 1H), 7.95 (d, J=15.6, 1H)

**【0154】実施例78**

1- (2'- (3- (4- (4-メチルフェニル) ベビリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (4-メチルフェニル) ベビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

**【0155】実施例79**

1- (2'- (3- (4- (4-トリフルオロメチル

エニル) ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン塩酸塩 1 水和物  
 1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ビベリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩 1 水和物 1.1 g を得た。  
 融点 167-169℃

【0156】実施例 80

1- (2'- (3- (4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン  
 1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ビベリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43-2.08 (m, 9H), 1.27 (dt, J=14.7, 2.4, 1H), 2.42 (dt, J=14.7, 2.4, 1H), 2.53-2.74 (m, 3H), 3.00 (d, J=11.2, 1H), 3.58-3.72 (m, 4H), 4.08 (d, J=4.9, 2H), 4.16-4.27 (m, 1H), 6.89 (d, J=15.6, 1H), 6.90-7.04 (m, 2H), 7.23-7.60 (m, 6H), 7.98 (d, J=15.6, 1H)

【0157】実施例 81

1- (2'- (3- (4- (3-クロロフェニル) ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン  
 1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (3-クロロフェニル) ビベリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.03 (m, 8H), 2.05-2.27 (m, 1H), 2.32-2.68 (m, 4H), 2.94 (d, J=9.8, 1H), 3.11 (d, J=9.4, 1H), 3.48-3.69 (m, 4H), 3.70-3.93 (m, 1H), 4.00-4.22 (m, 3H), 6.

86-7.04 (m, 3H), 7.11-7.35 (m, 5H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.85-7.98 (m, 1H)

【0158】実施例 82

1- (2'- (3- (4- (2, 3-ジクロロフェニル) ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン  
 1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (2, 3-ジクロロフェニル) ビベリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物 0.95 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-2.07 (m, 7H), 2.13-2.34 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.92-3.21 (m, 3H), 3.49-3.74 (m, 4H), 3.93 (bs, 1H), 4.07 (d, J=4.9, 2H), 4.16-4.28 (m, 1H), 6.90 (d, J=15.6, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.52 (d, J=0.9, 1H), 7.97 (d, J=15.6, 1H)

【0159】実施例 83

1- (2'- (3- (4- (3, 4-ジメチルフェニル) ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン  
 1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4- (3, 4-ジメチルフェニル) ビベリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物 0.9 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-2.04 (m, 7H), 2.07-2.21 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.37-2.52 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.95 (d, J=11.7, 1H), 3.12 (d, J=11.2, 1H), 3.54-3.68 (m, 4H), 3.92 (bs, 1H), 4.08 (d, J=4.9, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 6.88-7.13 (m, 6H), 7.22-7.35 (m, 1H), 7.51 (d, J=1.5, 1H), 7.96 (d, J=15.6, 1H)

【0160】実施例 84

1- (2'- (3- (4- (3, 4-ジクロロフェニル) ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン塩酸塩 1/2 水和物



物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジンと4-(3,4-ジクロフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩・1/2水和物 1.2 gを得た。融点 140-142℃

#### 【0161】実施例 85

1-(2'-(3-(4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シナモイル)ピロリジン塩酸塩・1/2水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジンと4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、塩酸-メタノールを加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物の塩酸塩 1/2水和物 1.0 gを得た。融点 162-163℃

#### 【0162】実施例 86

1-(2'-(3-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジンと4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0163】実施例 87

1-(2'-(3-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジンと4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0164】実施例 88

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフトレン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジンと4-(ナフトレン-1-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0165】実施例 89

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフトレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シナモイル)ピロリジン塩酸塩・1/2水和物 1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジン 1.1 gと4-(ナフトレン-2-イル)ピペリジン 0.8 gをメタノール 50 mLに溶解し、5時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 1.06 gを得た。融点 119-122℃

#### 【0166】実施例 90

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフトレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジンと4-(6-メトキシナフトレン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0167】実施例 91

1-(2'-(3-(4-(ベンズ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジンと4-(ベンズ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0168】実施例 92

1-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(インドール-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シナモイル)ピロリジンと4-(インドール-2-イル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0169】実施例93

1-(2'- (3- (4- (3, 4-ジメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビベリジン

1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベリジンと4-(3, 4-ジメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0170】実施例94

1-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビベリジン

1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベリジンと4-(ナフタレン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0171】実施例95

1-(2'- (3- (4- (3, 4-ジメチルフェニル) ビベリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビベリジン

1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベリジンと4-(3, 4-ジメチルフェニル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0172】実施例96

1-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビベリジン

1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベリジンと4-(ナフタレン-1-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0173】実施例97

1-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビベリジン塩酸塩・5/4水和物

1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベリジン1.5gと4-(ナフタレン-2-イル) ビベリジン1.1gをメタノール50mLに溶解し、6時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物1.2gを得た。融点116-118℃

【0174】実施例98

4-(2'- (3- (4- (4-フルオロフェニル) ビベリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-フルオロフェニルビベリジンをメタノールをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0175】実施例99

1-(2'- (3- (1-ベンジルビベリジン-4-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン2塩酸塩・1/2水和物

1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン1.6gと4-アミノ-1-ベンジルビベリジン1.6gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を加え塩酸塩とし、得られた淡黄色結晶を濾取することにより、表題化合物1.23gを得た。融点245-246℃

【0176】実施例100

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルシクロヘキサ-1-イルアミノ) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン1.7gと1-アミノ-4-フェニルシクロヘキサ-1.4gをメタノール50mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物の表題化合物1.26gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.30 (m, 2H), 1.35-2.15 (m, 8H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.65-3.18 (m, 4H), 3.70 (bs, 6H), 4.07 (bs, 3H), 6.95 (m, 2H), 7.00-7.41 (m, 7H), 7.46 (d, J=5.9, 1H), 7.92 (d, J=15.8, 1H)

【0177】実施例101

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-ベンジルビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル)

モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.5 g とベンジルペリジン 0.9 をメタノール中、加熱還流することにより得られた。

【0178】実施例102

4-(2'- (3- (4- (4-フルオロベンジル) ペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-フルオロベンジルペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。メタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0179】実施例103

4-(2'- (3- (4- (2, 3-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(2, 3-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0180】実施例104

4-(2'- (3- (4- (3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0181】実施例105

4-(2'- (3- (4- (2, 3-ジメチルフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(2, 3-ジメチルフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0182】実施例106

4-(2'- (3- (4- (3, 4-ジメチルフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒ

ドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(3, 4-ジメチルフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0183】実施例107

4-(2'- (3- (4- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0184】実施例108

4-(2'- (3- (4- (ナフトレン-1-イル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(ナフトレン-1-イル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0185】実施例109

4-(2'- (3- (4- (ナフトレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(ナフトレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0186】実施例110

4-(2'- (3- (4- (6-メトキシナフトレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(6-メトキシナフトレン-2-イル) -4-ヒドロキシペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0187】実施例111

4-(2'- (3- (4- (ペンゾ [b] チオフェン-  
2-イル) -4-ヒドロキシベリジン-1-イル) -  
2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホ  
リン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと4-(ペンゾ [b]  
チオフェン-2-イル) -4-ヒドロキシベリジンをメタ  
ノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃  
縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
精製することで表題化合物が得られる。

【0188】実施例112

4-(2'- (3- (4- (インドール-2-イル) -  
4-ヒドロキシベリジン-1-イル) -2-ヒドロキ  
シプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと4-(インドール-  
2-イル) -4-ヒドロキシベリジンをメタノールに  
溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製するこ  
とで表題化合物が得られる。

【0189】実施例113

4-(2'- (3- (4- (ナフタレン-2-イル) -  
4-メトキシベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシ  
プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと4-(ナフタレン-  
2-イル) -4-メトキシベリジンをメタノールに溶  
解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製するこ  
とで表題化合物が得られる。

【0190】実施例114

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4-フェニル  
-2H-ベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロ  
ピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ  
-4-(4-クロロフェニル) -2H-ベリジンをメタノ  
ールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製  
することで表題化合物が得られる。

【0191】実施例115

4-(2'- (3- (4- (4-クロロフェニル) -  
3, 6-ジヒドロ-2H-ベリジン-1-イル) -2-ヒ  
ドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと4-(4-クロロフ  
ェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ベリジンをメタノ  
ールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製  
することで表題化合物が得られる。

【0192】実施例116

4-(2'- (3- (4- (4-プロモフェニル) -  
3, 6-ジヒドロ-2H-ベリジン-1-イル) -2-ヒ  
ドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと4-(4-プロモフ  
ェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ベリジンをメタノ  
ールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製  
することで表題化合物が得られる。

【0193】実施例117

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (4-フ  
ルオロフェニル) -2H-ベリジン-1-イル) -2-ヒ  
ドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ  
-4-(4-フルオロフェニル) -2H-ベリジンをメタ  
ノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精  
製することで表題化合物が得られる。

【0194】実施例118

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (4-メ  
チルフェニル) -2H-ベリジン-1-イル) -2-ヒ  
ドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ  
-4-(4-メチルフェニル) -2H-ベリジンをメタノ  
ールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製  
することで表題化合物が得られる。

【0195】実施例119

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (4-ト  
リフルオロメチルフェニル) -2H-ベリジン-1-イ  
ル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル)

モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ  
-4-(4-トリフルオロメチルフェニル) -2H-ベリ  
ジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を  
減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0196】実施例120

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (3-ト  
リフルオロメチルフェニル) -2H-ベリジン-1-イ  
ル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル)

モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ  
-4-(3-トリフルオロメチルフェニル) -2H-ベリ  
ジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を

減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0197】実施例121

4-(2'- (3- (4- (3-クロロフェニル) -  
3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-  
ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリン 1.5 g と 4-(3-  
クロロフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン  
1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより表題  
化合物が 1.0 g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.56 (bs, 2  
H), 2.63-2.78 (m, 4H), 2.90-  
2.98 (m, 1H), 3.19 (d, J=16.1, 1H), 3.27 (d, J=16.1, 1H), 3.7  
2 (bs, 8H), 4.01-4.08 (m, 2H),  
4.19-4.22 (m, 1H), 6.09 (bs, 1  
H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.13  
(d, J=15.6, 1H), 7.20-7.38  
(m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (d,  
J=7.3, 1H), 7.91 (d, J=15.6, 1  
H)

【0198】実施例122

4-(2'- (3- (4- (2, 3-ジクロロフェニ  
ル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)  
-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モル  
ホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリン と 4-(2, 3-ジク  
ロロフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンを  
メタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃  
縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
精製することで表題化合物が得られる。

【0199】実施例123

4-(2'- (3- (4- (3, 4-ジクロロフェニ  
ル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)  
-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モル  
ホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリン と 4-(3, 4-ジク  
ロロフェニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンを  
メタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃  
縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
精製することで表題化合物が得られる。

【0200】実施例124

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (3, 4-  
ジメチルフェニル) -2H-ピリジン-1-イル) -  
2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホ  
リン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ

キシ) シンナモイル) モルホリン 1.5 g と 3, 6-ジ  
ヒドロ-4- (3, 4-ジメチルフェニル) -2H-ピ  
リジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することによ  
り得られた。

【0201】実施例125

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (3, 4-  
ジメチルフェニル) -2H-ピリジン-1-イル)  
-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モル  
ホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリン 1.5 g と 3, 6-ジ  
ヒドロ-4- (3, 4-ジメチルフェニル) -2H-ピ  
リジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することによ  
り表題化合物が 1.0 g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.57 (bs, 2  
H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.91-  
2.99 (m, 1H), 3.20 (d, J=11.7,  
1H), 3.35 (d, J=11.7, 1H), 3.8  
8 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.03-  
4.17 (m, 2H), 4.21-4.25 (m, 1  
H), 5.99 (bs, 1H), 6.88 (d, J=  
7.3, 1H), 6.90-6.99 (m, 4H),  
7.18 (d, J=15.6, 1H), 7.27-7.  
33 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.8, 1  
H), 7.90 (d, J=15.7, 1H)

【0202】実施例126

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (3, 4-  
ジメチルフェニル) -2H-ピリジン-1-  
イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイ  
ル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) シンナモイル) モルホリン 1.5 g と 3, 6-ジ  
ヒドロ-4- (3, 4-ジメチルフェニル) -2H-ピリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流する  
ことにより表題化合物が 1.0 g 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (bs, 1  
H), 2.63-2.74 (m, 3H), 2.91-  
2.98 (m, 1H), 3.16 (d, J=15.6,  
1H), 3.38 (d, J=15.2, 1H), 3.7  
2 (bs, 8H), 4.02-4.17 (m, 2H),  
4.20-4.23 (m, 1H), 5.96 (bs, 3  
H), 6.78 (d, J=7.8, 1H), 6.83-  
7.00 (m, 4H), 7.16 (d, J=11.6,  
1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.47  
(d, J=7.3, 1H), 7.89 (d, J=15.  
6, 1H)

【0203】実施例127

4-(2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタ  
レン-1-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-  
ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0204】実施例128

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと3,6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン0.8gをメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が1.0g得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.59 (bs, 2H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.40 (bs, 2H), 3.73 (bs, 8H), 4.05-4.19 (m, 2H), 4.20-4.33 (m, 1H), 5.77 (bs, 1H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.19 (d, J=17.4, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.78-8.03 (m, 4H)

【0205】実施例129

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0206】実施例130

4-(2'-(3-(4-(ベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(ベンゾ(b)チオフェン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0207】実施例131

4-(2'-(3-(3,6-ジヒドロ-4-(インドール-2-イル)-2H-ピリジン-1-イル)-2-

ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン  
4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3,6-ジヒドロ-4-(インドール-2-イル)-2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0208】実施例132

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと4-フェニルピリジン1.0gをメタノール50mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物の表題化合物2.21gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.74 (m, 5H), 1.76-1.80 (m, 4H), 1.88-2.18 (m, 2H), 2.43 (dt, J=2.5, 11.1, 1H), 2.51-2.67 (m, 3H), 2.97 (d, J=11.3, 1H), 3.13 (d, J=11.3, 1H), 3.63 (d, J=17.1, 1H), 4.07 (d, J=5.4, 2H), 4.18 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.15 (d, J=15.7, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.49 (d, J=7.3, 1H), 7.87 (d, J=15.7, 1H)

【0209】実施例133

4-(2'-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(4-フルオロフェニル)ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0210】実施例134

4-(2'-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(4-クロロフェニル)ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0211】実施例135

4-(2'-(3-(4-(4-プロモフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(4-プロモフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0212】実施例136

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(4-メチルフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0213】実施例137

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン1塩酸塩・1水和物

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン1.0gをメタノール中、加熱還流することにより得られた。融点174-178℃

【0214】実施例138

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン1.0gをメタノールに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.98 (m, 5H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 3H), 2.99 (d, J=11.2, 1H), 3.15 (d, J=11.2, 1H), 3.73 (br s, 8H), 4.07 (d, J=5.4, 2H), 4.12-4.22 (m, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.11 (d, J=15.6, 1H), 7.23-7.35 (m, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.92 (d, J=15.6, 1H)

【0215】実施例139

4-(2'-(3-(4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと4-(3-クロロフェニル)ピペリジン1.0gをメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が1.0g得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.91 (m, 5H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.40-2.63 (m, 6H), 2.96 (d, J=11.2, 1H), 3.06 (d, J=11.7, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.00-4.08 (m, 2H), 4.15-4.18 (m, 1H), 6.89-7.00 (m, 2H), 7.05-7.41 (m, 6H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.88 (dd, J=15.1, 4.9, 1H)

【0216】実施例140

4-(2'-(3-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.5gと4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジン0.9gをメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が0.55g得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-1.86 (m, 5H), 2.12 (t, J=11.7, 1H), 2.18-2.62 (m, 4H), 2.93 (d, J=11.7, 1H), 3.11 (d, J=11.2, 1H), 3.62 (bs, 8H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.01-4.05 (m, 2H), 4.13-4.19 (m, 1H), 6.70-6.83 (m, 3H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.13 (d, J=15.6, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.93 (d, J=15.6, 1H)

【0217】実施例141

4-(2'-(3-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0218】実施例142

4-(2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(3,4-

メチレンジオキシフェニル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン・p-トルエンスルホン酸塩

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ビベリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより得られた。融点 207-209℃

【0219】実施例 143

4-(2'- (3-(4-(3, 4-ジクロロフェニル) ビベリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1 塩酸塩・1 水和物 4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(3, 4-ジクロロフェニル) ビベリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより得られた。融点 147-149℃

【0220】実施例 144

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(3, 4-ジメチルフェニル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン 4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(3, 4-ジメチルフェニル) ビベリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64-1.90 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.38-2.68 (m, 4H), 2.92 (d, J=11.2, 1H), 3.12 (d, J=11.2, 1H), 3.72 (bs, 8H), 3.98 (bs, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 6.89-7.34 (m, 7H), 7.48 (d, J=1.5, 1H), 7.88 (d, J=15.6, 1H)

【0221】実施例 145

4-(2'- (3-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル) ビベリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン 4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン と 4-(5-クロロ-2-メチルフェニル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0222】実施例 146

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン 4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(ナフタレン-1-イル) ビベリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が得られた。

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.3 g と 4-(ナフタレン-1-イル) ビベリジン 1.0 g をメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が 1.1 g 得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94-2.05 (m, 6H), 2.33 (t, J=11.6, 1H), 2.58-2.70 (m, 2H), 3.05 (d, J=11.2, 1H), 3.20 (d, J=11.2, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.01-4.19 (m, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.15 (d, J=15.6, 1H), 7.31 (t, J=6.2, 1H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.72 (d, J=7.7, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.3, 1H)

【0223】実施例 147

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.2 g と 4-(ナフタレン-2-イル) ビベリジン 0.8 g をメタノール 50 mL に溶解し、5 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物の表題化合物 1.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-1.99 (m, 4H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.59-2.80 (m, 3H), 3.00 (d, J=8.2, 1H), 3.19 (d, J=8.2, 1H), 3.73 (bs, 8H), 4.05-4.11 (m, 2H), 4.18-4.25 (m, 1H), 5.17 (b, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.16 (d, J=15.6, 1H), 7.27-5.02 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.3, 4H), 7.90 (d, J=15.6, 1H)

【0224】実施例 148

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン と 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0225】実施例 149

4-(2'- (3-(4-(ベンゾ (b) チオフェン-



2-イル) ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(ペンゾ (b) チオフェン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0226】実施例150

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(インドール-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-(インドール-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0227】実施例151

2'- (3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフトレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) -β-メチルシンナムアミド  
2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナムアミドと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフトレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0228】実施例152

2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフトレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナムアミド  
2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナムアミドと4-(ナフトレン-1-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0229】実施例153

2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフトレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナムアミド  
2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナムアミドと4-(ナフトレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0230】実施例154

2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナ

フトレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナムアミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナムアミドと4-(6-メトキシナフトレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0231】実施例155

2'- (3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフトレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミド  
2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミドと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフトレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0232】実施例156

2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフトレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミド  
2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミドと4-(ナフトレン-1-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0233】実施例157

2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフトレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミド  
2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミドと4-(ナフトレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0234】実施例158

2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフトレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミド  
2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジメチルアミドと4-(6-メトキシナフトレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0235】実施例159

2' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジエチルアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジエチルアミドと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0236】実施例160

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ベビリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジエチルアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジエチルアミドと4- (ナフタレン-1-イル) ベビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0237】実施例161

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ベビリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジエチルアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジエチルアミドと4- (ナフタレン-2-イル) ベビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0238】実施例162

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ベビリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジエチルアミド

2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナム-N, N-ジエチルアミドと4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ベビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0239】実施例163

1 - (2' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) ピロリジン

1 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナモイル) ピロリジンと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピ

リジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0240】実施例164

1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ベビリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) ピロリジン

1 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナモイル) ピロリジンと4- (ナフタレン-1-イル) ベビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0241】実施例165

1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ベビリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) ピロリジン

1 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナモイル) ピロリジンと4- (ナフタレン-2-イル) ベビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0242】実施例166

1 - (2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ベビリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) ピロリジン

1 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナモイル) ピロリジンと4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ベビリジンをメタノール中、加熱還流することにより表題化合物が1.0g得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.83-1.97 (m, 10H), 2.18 (t, J=11.2, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 3.49 (t, J=6.8, 2H), 3.55 (t, J=6.8, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.05-6.97 (m, 2H), 7.17 (d, J=1.9, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.27-7.47 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H)

【0243】実施例167

4 - (2' - (2-ヒドロキシ-3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) モルホリン

4 - (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ

キシ) -β-メチルシンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0244】実施例168

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0245】実施例169

4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナモイル) モルホリン1.0 gと、4-(ナフタレン-2-イル) ビペリジン0.7 gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.62 gを黄色結晶として得た。  
融点95-98℃

【0246】実施例170

4-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) モルホリン  
4-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナモイル) モルホリンと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0247】実施例171

1-(2'- (3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ビリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) -4-メチルピペラジン  
1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) -β-メチルシンナモイル) -4-メチルピペラジンと3, 4-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0248】実施例172

1-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-メチルシンナモイル) -4-メチルピペラジン

シ) シンナモイル) -4-メチルピペラジン

1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-メチルピペラジンと4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0249】実施例173

1-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-メチルピペラジン  
1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-メチルピペラジンと4-(ナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0250】実施例174

1-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-メチルピペラジン  
1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-メチルピペラジンと4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0251】実施例175

1-(2'- (3-(3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ビリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジン  
1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジンと3, 6-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0252】実施例176

1-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジン  
1-(2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジンと4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0253】実施例177

1-(2'- (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルピペラジン

ン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ  
シンナモイル)-4-フェニルビベラジン  
1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルビベラジンと4-  
(ナフタレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0254】実施例178

1-アセチル-4- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルビベラジン

1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-フェニルビベラジンと4-  
(6-メトキシナフタレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0255】実施例179

1-アセチル-4- (2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ビベラジン

1-アセチル-4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベラジンと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0256】実施例180

1-アセチル-4- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビベラジン

1-アセチル-4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベラジンと4-  
(ナフタレン-1-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0257】実施例181

1-アセチル-4- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビベラジン

1-アセチル-4- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビベラジンと4-  
(ナフタレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0258】実施例182

4- (5'-クロロ-2'- (2-ヒドロキシ-3- (4-フェニルビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (5'-クロロ-2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン1.2 gと4-フェニルビベリジン0.7 gをメタノール50 mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロホルム/メタノール) にて精製することで油状物の表題化合物1.76 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64-1.90 (m, 5H), 2.15 (dt,  $J=1.5, 9.9$ , 1H), 2.45 (dt,  $J=1.5, 9.9$ , 1H), 2.48-2.60 (m, 3H), 2.97 (d,  $J=12.6, 1\text{H}$ ), 3.13 (d,  $J=12.6, 1\text{H}$ ), 3.70 (bs, 8H), 3.98-4.20 (m, 3H), 6.88 (d,  $J=7.2, 1\text{H}$ ), 7.12 (d,  $J=12.6, 1\text{H}$ ), 7.18-7.43 (m, 8H), 7.82 (d, 1H,  $J=12.6$ )

【0259】実施例183

4- (5'-クロロ-2'- (3- (4-ベンジルビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (5'-クロロ-2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリン1.2 gと4-ベンジルビベリジン0.7 gをメタノール50 mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロホルム/メタノール) にて精製することで油状物の表題化合物1.67 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.30 (m, 2H), 1.54-1.54 (m, 1H), 1.63 (d,  $J=13.2, 2\text{H}$ ), 1.92 (t,  $J=11.3, 1\text{H}$ ), 2.21 (t,  $J=11.2, 1\text{H}$ ), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.67 (d,  $J=9.7, 1\text{H}$ ), 2.93 (d,  $J=11.2, 1\text{H}$ ), 3.69 (bs, 8H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 1H), 6.82 (d,  $J=8.4, 1\text{H}$ ), 7.06-7.28 (m, 7H), 7.39 (d,  $J=2.5, 1\text{H}$ ), 7.77 (d,  $J=15.6, 1\text{H}$ )

【0260】実施例184

4- (5'-クロロ-2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (5'-クロロ-2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと3,

6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-  
ピリジン<sup>1</sup>をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶  
媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0261】実施例185

4- (5'-クロロ-2'- (2-ヒドロキシ-3-  
(4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イ  
ル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4- (5'-クロロ-2'- (2, 3-エポキシプロパ  
ン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-  
(ナフタレン-1-イル) ビベリジン<sup>1</sup>をメタノールに溶  
解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで  
表題化合物が得られる。

【0262】実施例186

4- (5'-クロロ-2'- (2-ヒドロキシ-3-  
(4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イ  
ル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン  
4- (5'-クロロ-2'- (2, 3-エポキシプロパ  
ン-1-イルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4-  
(ナフタレン-2-イル) ビベリジン<sup>1</sup>をメタノールに溶  
解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで  
表題化合物が得られる。

【0263】実施例187

1- (5'-クロロ-2'- (3- (3, 6-ジヒド  
ロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビリジン-1-  
イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモ  
イル) ビロリジン  
1- (5'-クロロ-2'- (2, 3-エポキシプロパ  
ン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと3,  
6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-  
ビリジン<sup>1</sup>をメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶  
媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0264】実施例188

1- (5'-クロロ-2'- (2-ヒドロキシ-3-  
(4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イ  
ル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン  
1- (5'-クロロ-2'- (2, 3-エポキシプロパ  
ン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4-  
(ナフタレン-1-イル) ビベリジン<sup>1</sup>をメタノールに溶  
解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで  
表題化合物が得られる。

【0265】実施例189

1- (5'-クロロ-2'- (2-ヒドロキシ-3-  
(4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イ  
ル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン  
1- (5'-クロロ-2'- (2, 3-エポキシプロパ

ン-1-イルオキシ) シンナモイル) ビロリジンと4-  
(ナフタレン-2-イル) ビベリジン<sup>1</sup>をメタノールに溶  
解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで  
表題化合物が得られる。

【0266】実施例190

1- (2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタ  
レン-2-イル) -2H-ビリジン-1-イル) -2-  
ヒドロキシプロピルオキシ) -3'-メトキシシンナモ  
イル) ビロリジン  
1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) -3'-メトキシシンナモイル) ビロリジンと  
3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2  
H-ビリジン<sup>1</sup>をメタノールに溶解し、加熱還流したの  
ち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られ  
る。

【0267】実施例191

1- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタ  
レン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキ  
シ) -3'-メトキシシンナモイル) ビロリジン  
1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) -3'-メトキシシンナモイル) ビロリジンと4-  
(ナフタレン-1-イル) ビベリジン<sup>1</sup>をメタノールに  
溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すること  
で表題化合物が得られる。

【0268】実施例192

1- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタ  
レン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキ  
シ) -3'-メトキシシンナモイル) ビロリジン  
1- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオ  
キシ) -3'-メトキシシンナモイル) ビロリジンと4-  
(ナフタレン-2-イル) ビベリジン<sup>1</sup>をメタノールに  
溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すること  
で表題化合物が得られる。

【0269】実施例193

1- (2'- (3- (4-フェニルビベリジン-1-イ  
ル) プロピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン1塩酸  
塩・1/2水和物  
1- (2'- (3-クロロプロピルオキシ) シンナモ  
イル) ビロリジン1.5gと4-フェニルビベリジン0.  
8gをメタノール中、加熱還流することにより表題化  
合物が0.72g得られた。融点217-219℃

【0270】実施例194

1- (2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタ  
レン-2-イル) -2H-ビリジン-1-イル) プロ  
ピルオキシ) シンナモイル) ビロリジン  
1- (2'- (3-クロロプロピルオキシ) シンナモ

ル) ピロリジンと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジンを経メタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0271】実施例195

1- (2'- (3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2'- (3-クロロプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジンと4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0272】実施例196

1- (2'- (3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン

1- (2'- (3-クロロプロピルオキシ) シンナモイル) ピロリジン 1.0 g と4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジン 1.0 g をメタノールに溶解し加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-1.91 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.98-3.23 (m, 4H), 3.28-3.55 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 4H), 4.18-4.23 (m, 2H), 6.95-7.20 (m, 3H), 7.38-7.60 (m, 4H), 7.62-7.80 (m, 2H), 7.81-7.90 (m, 4H)

【0273】実施例197

4- (2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (3-クロロプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリンと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0274】実施例198

4- (2'- (3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (3-クロロプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリンと4- (ナフタレン-1-イル) ビペリ

ジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0275】実施例199

4- (2'- (3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4- (2'- (3-クロロプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1.5 g と4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジン 1.0 g をメタノールに溶解し加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで表題化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-1.83 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 4H), 2.01-2.20 (m, 4H), 2.58-2.78 (m, 3H), 3.10 (d, J=11.7, 2H), 3.60-3.80 (b, 10H), 4.13 (t, J=6.3, 3H), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.01 (d, J=15.7, 1H), 7.30-7.58 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.76-7.82 (m, 3H), 7.94 (d, J=15.7, 1H)

【0276】実施例200

4- (2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビペリジン-1-イル) -2-メトキシプロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

実施例128で得られる化合物を、ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより得られる。

【0277】実施例201

4- (2'- (2-メトキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

実施例146で得られる化合物を、ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより得られる。

【0278】実施例202

4- (2'- (2-メトキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

実施例147で得られる化合物を、ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムの存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより得られる。

【0279】実施例203

4- (2'- (2-クロロ-3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

実施例128で得られる化合物を、チオニルクロライド中で加熱することにより得られる。

【0280】実施例204

4- (2'- (2-クロロ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

実施例146で得られる化合物を、チオニルクロライド中で加熱することにより得られる。

【0281】実施例205

4- (2'- (2-クロロ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

実施例147で得られる化合物を、チオニルクロライド中で加熱することにより得られる。

【0282】実施例206

4- (2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) -β-フルオロシンナモイル) モルホリン

実施例128で得られる化合物を、酢酸中フッ素ガスで処理することにより得られる。

【0283】実施例207

4- (2'- (3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) -β-フルオロシンナモイル) モルホリン

実施例146で得られる化合物を、酢酸中フッ素ガスで処理することにより得られる。

【0284】実施例208

4- (2'- (3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) -β-フルオロシンナモイル) モルホリン

実施例147で得られる化合物を、酢酸中フッ素ガスで処理することにより得られる。

【0285】実施例209

2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム-N-メチルアニリド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N-メチルアニリドと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0286】実施例210

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N-メチルアニリド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N-メチルアニリドと4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得ら

れる。

【0287】実施例211

2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N-メチルアニリド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N-メチルアニリドと4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0288】実施例212

N-ベンジル-N- (2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム) アミド

N-ベンジル-N- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム) アミドと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0289】実施例213

N-ベンジル-N- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム) アミド

N-ベンジル-N- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム) アミドと4- (ナフタレン-1-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0290】実施例214

N-ベンジル-N- (2'- (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム) アミド

N-ベンジル-N- (2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム) アミドと4- (ナフタレン-2-イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0291】実施例215

2'- (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム-N- (α, α-ジメチルフェネチル) アミド

2'- (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N- (α, α-ジメチルフェネチル) アミドと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -

2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0292】実施例216

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N- (α, α-ジメチルフェネチル) アミド  
2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N- (α, α-ジメチルフェネチル) アミドと4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0293】実施例217

2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N- (α, α-ジメチルフェネチル) アミド  
2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N- (α, α-ジメチルフェネチル) アミドと4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0294】実施例218

1- (2' - (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) ピロール  
1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロールと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0295】実施例219

1- (2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ピロール  
1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロールと4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0296】実施例220

1- (2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) ピロール  
1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) ピロールと4- (ナフタレン-2-

イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0297】実施例221

1- (2' - (3- (3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビリジン-1-イル) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) -4-メトキシビペリジン  
1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-メトキシビペリジンと3, 6-ジヒドロ-4- (ナフタレン-2-イル) -2H-ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0298】実施例222

1- (2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-メトキシビペリジン  
1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-メトキシビペリジンと4- (ナフタレン-1-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0299】実施例223

1- (2' - (2-ヒドロキシ-3- (4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) -4-メトキシビペリジン  
1- (2' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) -4-メトキシビペリジンと4- (ナフタレン-2-イル) ビペリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

【0300】実施例224

3' - (2-ヒドロキシ-3- (4-フェニルビペリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド・p-トルエンスルホン酸塩  
3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミド2.0gと4-フェニルビペリジン1.5gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、アセトン・パラトルエンスルホン酸を加え、パラトルエンスルホン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物0.73gを得た。  
融点181-183℃  
【0301】実施例225



3' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナムアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0302】

実施例2263' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-1-イル) ベピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと4 - (ナフタレン-1-イル) ベピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0303】実施例227

3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ベピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナムアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナムアミドと4 - (ナフタレン-2-イル) ベピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0304】実施例228

3' - (3 - (3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと3, 6-ジヒドロ-4 - (ナフタレン-2-イル) - 2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0305】実施例229

3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-1-イル) ベピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと4 - (ナフタレン-1-イル) ベピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0306】実施例230

3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2

-イル) ベピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミド

3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナム-N, N-ジメチルアミドと4 - (ナフタレン-2-イル) ベピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0307】実施例231

1 - (3' - (3 - (4-ベンジルベピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) プロピル

1 - (3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) プロピル 1.5gと4-ベンジルベピリジン 1.5gをメタノール50mLに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状の表題化合物 1.7gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.40 (m, 2H), 1.12-1.65 (m, 2H), 1.75-2.03 (m, 6H), 2.20 (t, J=9.9, 1H), 2.38-2.62 (m, 4H), 2.82 (d, J=11.2, 1H), 2.96 (d, J=11.2, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.96 (t, J=4.6, 2H), 3.99-4.10 (m, 1H), 6.69 (d, J=15.2, 1H), 6.90 (d, J=7.3, 1H), 7.0-7.30 (m, 8H), 7.65 (d, 15.2, 1H)

#### 【0308】実施例232

1 - (3' - (3 - (1-ベンジルベピリジン-4-イル) アルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) シンナモイル) プロピル 2塩酸塩・1/2水和物

1 - (3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) プロピル 1.7gと4-アミノ-1-ベンジルベピリジン 2.0gをメタノール50mLに溶解し、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状の表題化合物 1.7gを得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、メタノール-塩酸を滴下することで、塩酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 0.90gを得た。融点220℃以上 (分解)

#### 【0309】実施例233

1 - (3' - (2-ヒドロキシ-3 - (4-フェニルベピリジン-1-イル) プロピルオキシ) シンナモイル) プロピル

1 - (3' - (2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ) シンナモイル) プロピル 1.5gと4-フェニルベピリジン 2.0gをメタノール50mLに溶解し、

2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで油状の表題化合物 0.73 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.99 (m, 8H), 2.10 (d,  $J=10.5$ , 3, 1H), 2.25–2.65 (m, 4H), 2.97 (d,  $J=11.2$ , 1H), 0.9 (d,  $J=11.2$ , 1H), 3.54 (m, 4H), 4.01 (d,  $J=4.6$ , 2H), 4.02–4.16 (m, 1H), 6.70 (d,  $J=15.2$ , 1H), 6.91 (d,  $J=2.0$ , 8, 6, 1H), 7.10–7.62 (m, 8H), 7.66 (d,  $J=15.2$ , 1H)

#### 【0310】実施例234

1–(3'–(3–(3, 6-ジヒドロ-4–(ナフタレン-2-イル)–2H-ピリジン-1-イル)–2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1–(3'–(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと3, 6-ジヒドロ-4–(ナフタレン-2-イル)–2H-ピリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0311】実施例235

1–(3'–(2–ヒドロキシ-3–(4–(ナフタレン-1-イル)ビベリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1–(3'–(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4–(ナフタレン-1-イル)ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0312】実施例236

1–(3'–(2–ヒドロキシ-3–(4–(ナフタレン-2-イル)ビベリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1–(3'–(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジンと4–(ナフタレン-2-イル)ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0313】実施例237

4–(3'–(3–(3, 6-ジヒドロ-4–(ナフタレン-2-イル)–2H-ピリジン-1-イル)–2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 4–(3'–(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと3, 6-ジヒドロ-4–(ナフタレン-2-イル)–2H-ピリジンをメタ

ノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0314】実施例238

4–(3'–(2–ヒドロキシ-3–(4–(ナフタレン-1-イル)ビベリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 4–(3'–(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4–(ナフタレン-1-イル)ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0315】実施例239

4–(3'–(2–ヒドロキシ-3–(4–(ナフタレン-2-イル)ビベリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 4–(3'–(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリンと4–(ナフタレン-2-イル)ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0316】実施例240

(+)-4–(2'–(2–ヒドロキシ-3–(4–(ナフタレン-2-イル)ビベリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン・マレイン酸塩・1/4水和物 (–)-4–(2'–(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.1 gと4–(ナフタレン-2-イル)ビベリジン 0.8 gをメタノール50 mLに溶解し、5時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、マレイン酸のアセトン溶液を加えることでマレイン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 1.5 gを得た。融点 158–160°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>+13.4° (c1.0, メタノール), 98% ee (DAICEL CHIRALPAK AS、ヘキサン-イソプロピルアルコール-ジエチルアミン=80/20/0.15, flow rate 1.0 mL/min, 27.0 min (–)–form, 36.2 min (+)–form)

#### 【0317】実施例241

(–)-4–(2'–(2–ヒドロキシ-3–(4–(ナフタレン-2-イル)ビベリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン・マレイン酸塩・1/4水和物 (+)-4–(2'–(2, 3-エポキシプロパン-1

－イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 1. 1 g と 4－(ナフタレン－2－イル) ビベリジン 0. 8 g をメタノール 50 mL に溶解し、5 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製することで油状物を得た。この油状物を少量のアセトンに溶解し、マレイン酸のアセトン溶液を加えることでマレイン酸塩とし、得られた白色結晶を濾取することにより、表題化合物 1. 2 g を得た。融点 158－160 °C  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 13. 1° (c 0. 9, メタノール), 98% ee (DAICEL CHIRALPAK AS, ヘキサン－イソプロピルアルコール－ジエチルアミン = 8/20/0. 15, flow rate 1. 0 mL/min, 27. 0 min (－)－form, 36. 2 min (+)－form)

#### 【0318】実施例 242

2'－(3－(3, 6－ジヒドロ－4－(ナフタレン－2－イル)－2H－ビリジン－1－イル)－2－ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム－N, N－ジメチルアミド

2'－(2, 3－エポキシプロパン－1－イルオキシ) シンナム－N, N－ジメチルアミドと 3, 6－ジヒドロ－4－(ナフタレン－2－イル)－2H－ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0319】実施例 243

2'－(2－ヒドロキシ－3－(4－(ナフタレン－1－イル) ビベリジン－1－イル) プロピルオキシ) シンナム－N, N－ジメチルアミド

2'－(2, 3－エポキシプロパン－1－イルオキシ) シンナム－N, N－ジメチルアミドと 4－(ナフタレン－1－イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0320】実施例 244

2'－(2－ヒドロキシ－3－(4－(ナフタレン－2－イル) ビベリジン－1－イル) プロピルオキシ) シンナム－N, N－ジメチルアミド

2'－(2, 3－エポキシプロパン－1－イルオキシ) シンナム－N, N－ジメチルアミドと 4－(ナフタレン－2－イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0321】実施例 245

2'－(2－ヒドロキシ－3－(4－(6－メトキシナフタレン－2－イル) ビベリジン－1－イル) プロピルオキシ) シンナム－N, N－ジメチルアミド

2'－(2, 3－エポキシプロパン－1－イルオキシ) シンナム－N, N－ジメチルアミドと 4－(6－メトキシナフタレン－2－イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0322】実施例 246

2'－(3－(3, 6－ジヒドロ－4－(ナフタレン－2－イル)－2H－ビリジン－1－イル)－2－ヒドロキシプロピルオキシ) シンナム－N, N－ジエチルアミド

2'－(2, 3－エポキシプロパン－1－イルオキシ) シンナム－N, N－ジエチルアミドと 3, 6－ジヒドロ－4－(ナフタレン－2－イル)－2H－ビリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0323】実施例 247

2'－(2－ヒドロキシ－3－(4－(ナフタレン－1－イル) ビベリジン－1－イル) プロピルオキシ) シンナム－N, N－ジエチルアミド

2'－(2, 3－エポキシプロパン－1－イルオキシ) シンナム－N, N－ジエチルアミドと 4－(ナフタレン－1－イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0324】実施例 248

2'－(2－ヒドロキシ－3－(4－(ナフタレン－2－イル) ビベリジン－1－イル) プロピルオキシ) シンナム－N, N－ジエチルアミド

2'－(2, 3－エポキシプロパン－1－イルオキシ) シンナム－N, N－ジエチルアミドと 4－(ナフタレン－2－イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0325】実施例 249

2'－(2－ヒドロキシ－3－(4－(6－メトキシナフタレン－2－イル) ビベリジン－1－イル) プロピルオキシ) シンナム－N, N－ジエチルアミド

2'－(2, 3－エポキシプロパン－1－イルオキシ) シンナム－N, N－ジエチルアミドと 4－(6－メトキシナフタレン－2－イル) ビベリジンをメタノールに溶解し、加熱還流したのち、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物が得られる。

#### 【0326】実施例 250

2'－(2－ヒドロキシ－3－(4－(ナフタレン－2－イル) ビベリジン) プロピルオキシ)－N－(2－メト

キシエチル) シンナムアミド 1/4 水和物

2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 0.80 g、2-メトキシエチルアミン 0.21 g、シアノリン酸ジエチル 0.60 g、DMF 10 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより得た粗結晶を、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物 0.26 g を白色結晶として得た。融点 138-139 °C

【0327】実施例 251

N-エチル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド

2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 0.80 g、エチルアミン塩酸塩 0.23 g、シアノリン酸ジエチル 0.60 g、DMF 10 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより得た粗結晶を、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物 0.41 g を白色結晶として得た。融点 145-146 °C

【0328】実施例 252

N,N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド 1/2 水和物  
2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 0.80 g、N,N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン 0.39 g、シアノリン酸ジエチル 0.50 g、DMF 15 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより得た粗結晶を、酢酸エチル/ジエチルエーテルにて再結晶することにより表題化合物 0.22 g を白色結晶として得た。融点 127-129 °C

【0329】実施例 253

(S)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 3/2 マレイン酸塩

(S)-4-(2-(2-グリンジルオキシシンナモイル)モルホリン 3.4 g 及び 4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジン 2.5 g を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、(S)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 4.6 g を淡黄色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸 1.0 g を加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物 2.5 g を白色結晶として得た。融点 98-100 °C

【0330】実施例 254

(R)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 3/2 マレイン酸塩 1 水和物

(R)-4-(2-(2-グリンジルオキシシンナモイル)モルホリン 1.5 g 及び 4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.1 g を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、(R)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン 2.3 g を淡黄色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸 0.47 g を加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物 0.64 g を白色結晶として得た。融点 95-97 °C

【0331】実施例 255

(S)-2-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシンナムアミド・マレイン酸塩

(S)-2-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸塩 0.63 g、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 0.63 g、シアノリン酸ジエチル 1.0 g、トリエチルアミン 2.7 ml、DMF 50 ml を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、(S)-2-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシンナムアミド 3.0 g を褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸 0.54 g を加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルにて再結晶することにより表題化合物 1.7 g を白色結晶として得た。融点 146-147 °C

【0332】実施例 256

(S)-N-(2-アセチルアミノエチル)-2-(2-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド 1/5 水和物

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 1.5 g、N-アセチルエチレンジアミン 2 ml、トリエチルアミン 0.98 ml、シアノリン酸ジエチル 0.67 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.79 g を得た。融点 148-150 °C

【0333】実施例 257

1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(N-(4,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-N-メチルアミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1 水和物

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオ

キシ) シンナモイル) ピロリジン 0.5 g と、N-  
(4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-N-メチルアミン 0.5 g をメタノール中、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.49 g を白色結晶として得た。融点 103-106℃

【0334】実施例 258

1-(2-(3-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン塩酸塩 5/4 水和物

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1.1 g と、4-(6-フルオロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン 1.3 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.02 g を白色結晶として得た。融点 138-140℃

【0335】実施例 259

1-(2-(3-(4-(6-フルオロベンゾ(b)フラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン塩酸塩 1 水和物

1-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン 1.1 g と、4-(6-フルオロベンゾ(b)フラン-3-イル)ピペリジン 1.3 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.25 g を白色結晶として得た。融点 126-128℃

【0336】実施例 260

(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N-メトキシ-N-メチルシンナムアミド・マレイン酸塩

(R)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸 0.9 g、N,O-ジメチルアミン塩酸塩 0.21 g、トリエチルアミン 0.56 ml、シアノリ酸ジエチル 0.39 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.22 g を得た。融点 145-147℃

【0337】実施例 261

(S)-4-(2-(3-(4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン・マレイン酸塩 1/2 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.0 g と、4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピペリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.42 g を白色結晶として得た。融点 98-100℃

【0338】実施例 262

(S)-4-(2-(3-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン・マレイン酸塩 2/5 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.0 g と、4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピペリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.99 g を白色結晶として得た。融点 116-118℃

【0339】実施例 263

(S)-4-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン塩酸塩 3/4 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 0.8 g と、4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.51 g を白色結晶として得た。融点 184-185℃

【0340】実施例 264

(S)-4-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン塩酸塩 1 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 0.8 g と、4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.53 g を白色結晶として得た。融点 190-192℃

【0341】実施例 265

(S)-4-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン塩酸塩 3/4 水和物

4-(2'-(2, 3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン 1.2 g と、4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 22 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.53 g を白色結晶として得た。融点 129-131℃

【0342】実施例 266

(S)-4-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン塩酸塩 1 水和物

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと、4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン1.0gをメタノール中、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.82gを白色結晶として得た。融点145-147℃

【0343】実施例267

4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(3-(2-ナフトキシ)プロピルアミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン0.6gと、3-(2-ナフトキシ)プロピルアミン0.5gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.18gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.98-2.05 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.58-3.70 (m, 10H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J=8.2), 6.95 (t, 1H, J=1.3), 7.00 (d, 1H, J=15.6), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, J=1.5), 7.46 (d, 1H, J=1.0), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, J=15.6)

【0344】実施例268

シス-1-(2-(3-(N-ベンジル-N-(4-フェニルシクロヘキシル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン1.0gと、N-ベンジル-N-(4-フェニルシクロヘキシル)アミン1.0gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.53gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-1.80 (m, 8H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.93-3.98 (m, 3H), 6.82 (d, 1H, J=7.8), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 11H), 7.45 (d, 1H, J=6.3), 7.86 (d, 1H, J=15.6)

【0345】実施例269

1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(N-(4,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)アミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

1-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)ピロリジン0.5gと、N-

(4,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)アミン0.6gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.05gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28-1.38 (m, 2H), 1.75-1.99 (m, 8H), 2.50-2.63 (m, 3H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.42-3.60 (m, 4H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 1H), 6.75 (d, 1H, J=16.2), 6.80-6.98 (m, 5H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.43-7.55 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J=16.2)

【0346】実施例270

4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(2-(2-ナフトキシ)エチルアミノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン0.7gと、2-(2-ナフトキシ)エチルアミン0.7gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.38gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.83-2.97 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.50-3.80 (m, 12H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 6.82-6.90 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, J=15.6)

【0347】実施例271

(S)-4-(2-(3-(4-(p-ビフェニル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン塩酸塩

(S)-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.0gと、4-(p-ビフェニル)ピペリジン1.0gをメタノール中、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.18gを得た。融点135-138℃

【0348】実施例272

(S)-N-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン)プロピルオキシ)-N-メチルシナナムアミド塩酸塩

(R)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン)プロピルオキシ)シナナム酸1.5g、N-メチルベンジルアミン0.42g、トリエチルアミン0.98ml、シアノリン酸ジエチル

0.67 ml、ジメチルホルムアミド20 mlを用い、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶として表題化合物0.21 gを得た。融点112-115℃

#### 【0349】実施例273

(S)-3-アセチルアミノ-1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン)プロピルオキシ)シンナモイル)ピロリジン

(S)-2'-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)1.5g、3-アセトアミドピロリジン0.45g、トリエチルアミン0.98 ml、シアノリン酸ジエチル0.67 ml、ジメチルホルムアミド20 mlを用い、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物0.36 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.38 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.52-3.75 (m, 2H), 3.99-4.21 (m, 3H), 4.50-4.61 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 3H), 7.38-7.55 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.85-7.97 (m, 1H)

#### 【0350】実施例274

(S)-4-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5-メチルベンゾ(b)フラン-3-イル)ピベリジン-1-イル)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.3gと、4-(5-メチルベンゾ(b)フラン-3-イル)ピベリジン0.9gをメタノール中、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物1.45gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.90 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.21 (t, 1H, J=9.7), 2.46 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 3H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.72 (bs, 8H), 4.05-4.10 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J=8.3), 7.16 (d, 1H, J=15.7), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, J=6.4), 7.92 (d, 1H, J=15.7)

#### 【0351】実施例275

(S)-4-(2-(3-(4-(4-第3級ブチル

エニル)ピベリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン

(S)-4-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2gと、4-(4-第3級ブチルフェニル)ピベリジン1.0gをメタノール中、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物1.1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (s, 9H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.72 (bs, 8H), 4.05-4.10 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J=15.7), 7.17 (d, 2H, J=8.6), 7.33 (d, 2H, J=8.6), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, J=6.4), 7.92 (d, 1H, J=15.7)

#### 【0352】実施例276

(S)-4-ベンジル-1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピベリジン)プロピルオキシ)シンナモイル)ピベリジン塩酸塩

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピベリジン)プロピルオキシ)シンナモイル1.5g、4-ベンジルピベリジン0.73g、トリエチルアミン0.98 ml、シアノリン酸ジエチル0.67 ml、ジメチルホルムアミド20 mlを用い、実施例22と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶として表題化合物0.91gを得た。融点135-138℃

#### 【0353】実施例277

エチル (S)-1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピベリジン)プロピルオキシ)シンナモイル)ピベリジン-4-カルボキシレート・マレイン酸塩

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピベリジン)プロピルオキシ)シンナモイル1.5g、イソニベコチン酸エチルエステル0.66g、トリエチルアミン0.98 ml、シアノリン酸ジエチル0.67 ml、ジメチルホルムアミド20 mlを用い、実施例240と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶として表題化合物1.0gを得た。融点147-150℃

#### 【0354】実施例278

(S)-N-フェニル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピベリジン)プロピルオキシ)シンナモイル

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピベリジン)プロピルオキシ)シンナ

ム酸 1.5 g、アニリン 0.66 g、トリエチルアミン 0.98 ml、シアノリン酸ジエチル 0.67 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、淡黄色結晶として表題化合物 0.44 g を得た。融点 118–120℃

【0355】実施例 279

(S) – 1 – ベンジル – 4 – (2 – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナモイル) ビベラジン

(S) – 2' – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナム酸 1.5 g、1 – ベンジルビベラジン 0.70 g、トリエチルアミン 0.98 ml、シアノリン酸ジエチル 0.67 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.37 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.78–2.00 (m, 4H), 2.18–2.30 (m, 1H), 2.38–2.57 (m, 5H), 2.58–2.77 (m, 2H), 2.98–3.03 (m, 1H), 3.17–3.22 (b s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.77 (b s, 4H), 3.98–4.17 (m, 3H), 4.18–4.23 (m, 1H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.18–7.50 (m, 11H), 7.68 (s, 1H), 7.79–7.90 (m, 4H)

【0356】実施例 280

(S) – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロ – 2 – (2 – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナモイル) イソキノリン

(S) – 2' – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナム酸 1.5 g, 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロイソキノリン 0.474 g、トリエチルアミン 0.98 ml、シアノリン酸ジエチル 0.67 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、白色結晶として表題化合物 0.38 g を得た。融点 98–101℃

【0357】

実施例 281 (S) – 4 – (2 – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) – α – メチルシンナモイル) モルホリン

(S) – 4 – (2' – (2, 3 – エポキシプロパン – 1 – イルオキシ) – α – メチルシンナモイル) モルホリン 1.4 g と、4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジン 1.0 g をメタノール中、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 1.2 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.82–2.03 (m, 4H), 2.15–2.20 (m, 1H), 2.

45–2.60 (m, 4H), 2.62–2.78 (m, 1H), 2.97–3.00 (m, 1H), 3.15–3.18 (m, 1H), 3.78 (b s, 8H), 3.99–4.03 (m, 2H), 4.10–4.18 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 7.9), 6.97 (t, 1H, J = 7.3), 7.13–7.15 (m, 2H), 7.35–7.50 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.78–7.82 (m, 2H)

【0358】実施例 282

(S) – 4 – (2 – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (6 – メトキシナフタレン – 2 – イル) ビベリジン – 1 – イル) プロピルオキシ) シンナモイル) モルホリン

4 – (2' – (2, 3 – エポキシプロパン – 1 – イルオキシ) シンナモイル) モルホリン 0.9 g と、4 – (4 – (6 – メトキシナフタレン – 2 – イル) ビベリジン 0.8 g をメタノール中、実施例 2 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.78 g を白色結晶として得た。融点 146–148℃

【0359】実施例 283

(R) – 2 – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) – N, N – ジメチルシンナムアミド・マレイン酸塩

(R) – 2' – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナム酸 0.9 g、ジメチルアミン塩酸塩 0.19 g、トリエチルアミン 0.56 ml、シアノリン酸ジエチル 0.39 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.63 g を得た。融点 171–172℃

【0360】実施例 284

(R) – N, N – ジエチル – 2 – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナムアミド・マレイン酸塩

(R) – 2' – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナム酸 0.9 g、ジエチルアミン 0.16 g、トリエチルアミン 0.56 ml、シアノリン酸ジエチル 0.39 ml、ジメチルホルムアミド 20 ml を用い、実施例 240 と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物 0.51 g を得た。融点 156–158℃

【0361】実施例 285

(S) – N, N – ジエチル – 2 – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナムアミド・マレイン酸塩 1/2 水和物

(S) – 2 – (2 – ヒドロキシ – 3 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) ビベリジノ) プロピルオキシ) シンナム酸塩 3.0 g、ジエチルアミン 0.47 g、シアノリン酸ジエチル 1.0 g、トリエチルアミン 0.9 ml、DMF 50 ml を用い、実施例 240 と同様の反応



操作を行うことにより、(S)-N, N-ジエチル-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナムアミド2.3 gを褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸0.48 gを加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリル/ジエチルエーテルにて再結晶することにより表題化合物0.94 gを白色結晶として得た。融点148-150℃

【0362】実施例286

(S)-4-(5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)モルホリン・3/2マレイン酸塩1/2水和物

4-(5'-クロロ-2'-ヒドロキシシンナモイル)モルホリンと(S)-グリシジルノシレートから得られた4-(5'-クロロ-2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)シンナモイル)モルホリン1.2 gと、4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.0 gをメタノール中、実施例240と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物2.5 gを白色結晶として得た。融点155-158℃

【0363】実施例287

(S)-1-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナモイル)-4-フェニルピペラジン

(S)-2'-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸1.5 g、1-フェニルピペラジン0.68 g、トリエチルアミン0.98 ml、シアノリン酸ジエチル0.67 ml、ジメチルホルムアミド20 mlを用い、実施例2と同様の反応操作を行うことにより、表題化合物1.17 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.00 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.43-2.58 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 3H), 2.90-3.03 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 8H), 3.85-3.98 (m, 8H), 4.05-4.18 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 6.83-7.00 (m, 4H), 7.20-7.60 (m, 6H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 3H), 7.88-7.95 (m, 2H)

【0364】実施例288

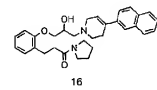
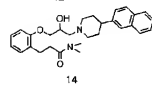
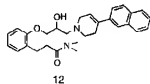
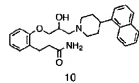
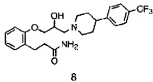
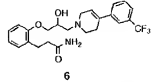
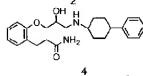
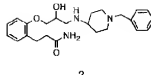
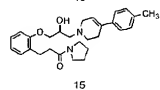
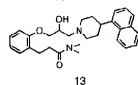
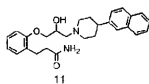
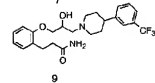
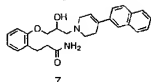
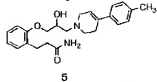
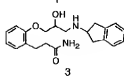
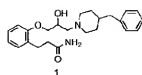
(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルシンナムアミド・マレイン酸塩

(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)シンナム酸塩酸塩3.0 g、ジメチルアミン塩酸塩0.52 g、シアノリン酸ジエチル1.0 g、トリエチルアミン2.7 ml、DMF 50 mlを用い、実施例240と同様の反応操作を行うことにより、(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)-N, N-ジメチルシンナムアミド3.0 gを淡褐色油状物として得た。これを酢酸エチルに溶解しマレイン酸0.54 gを加え、析出した結晶を濾取し、エタノールにて再結晶することにより表題化合物1.9 gを白色結晶として得た。融点172-173℃

上記実施例で得られる化合物の構造式を化23~化42に示す。

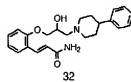
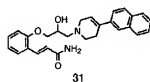
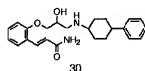
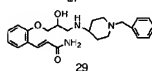
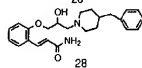
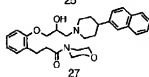
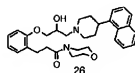
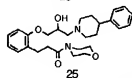
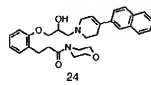
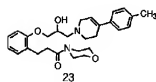
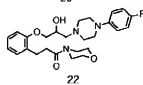
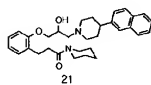
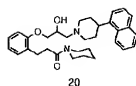
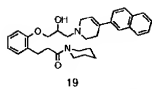
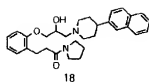
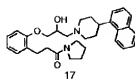
【0365】

【化23】



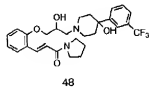
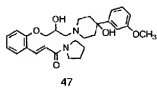
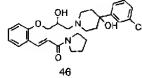
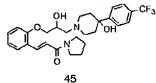
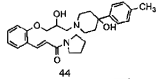
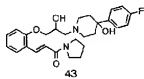
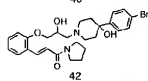
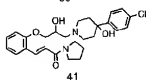
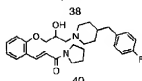
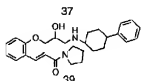
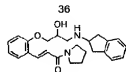
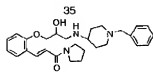
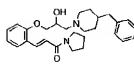
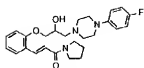
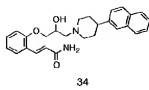
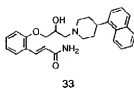
【0366】

【化24】



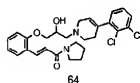
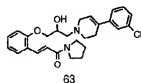
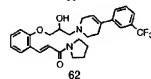
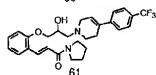
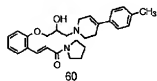
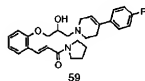
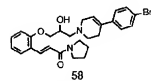
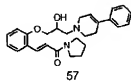
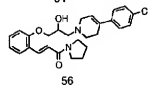
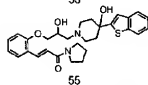
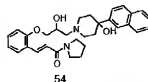
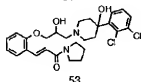
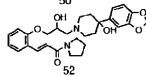
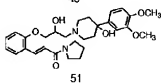
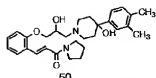
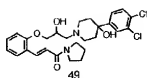
【 0 3 6 7 】

【化 2 5】



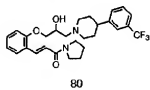
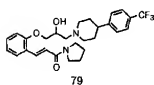
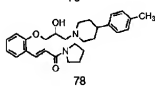
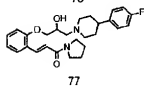
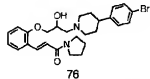
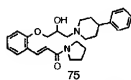
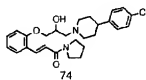
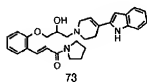
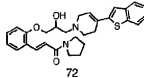
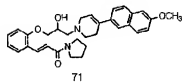
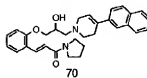
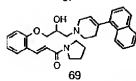
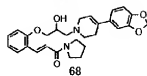
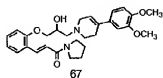
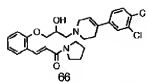
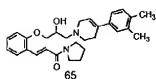
【 0 3 6 8 】

【 化 2 6 】



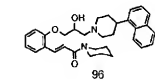
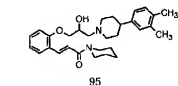
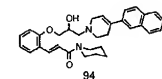
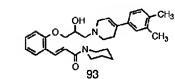
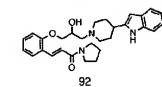
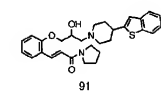
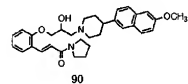
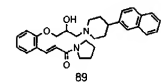
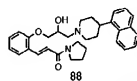
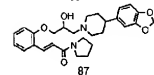
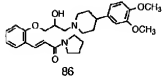
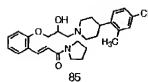
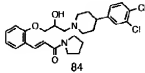
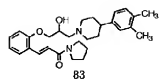
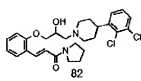
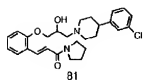
【 0 3 6 9 】

【 化 2 7 】



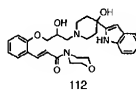
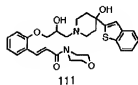
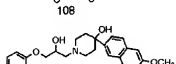
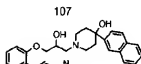
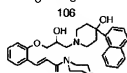
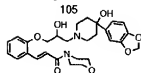
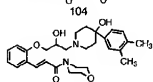
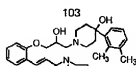
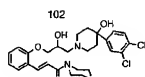
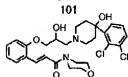
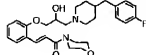
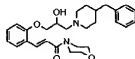
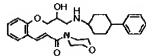
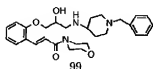
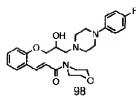
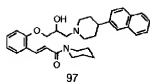
【0370】

【化28】



【0371】

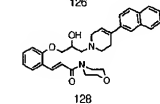
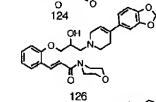
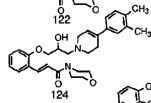
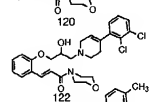
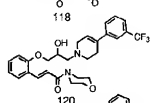
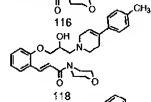
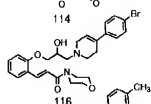
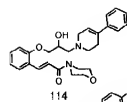
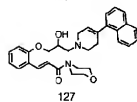
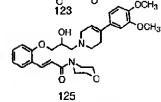
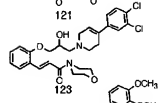
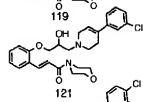
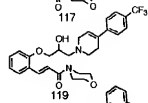
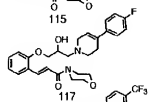
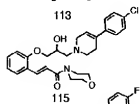
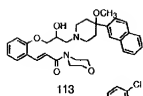
【化29】



【0372】

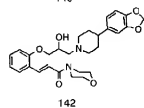
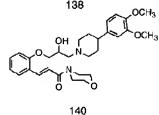
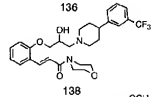
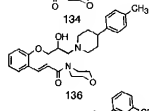
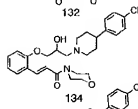
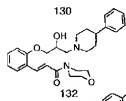
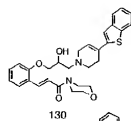
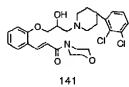
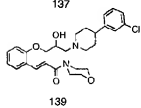
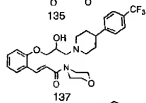
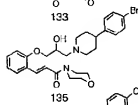
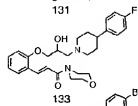
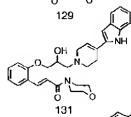
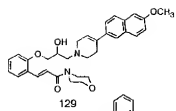
【化30】





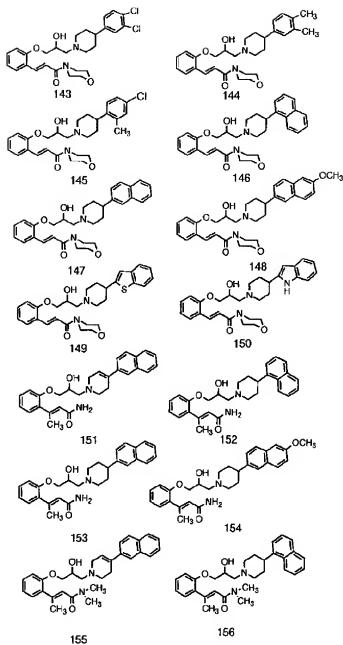
【 0 3 7 3 】

【 化 3 1 】



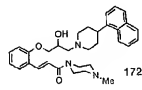
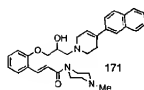
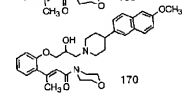
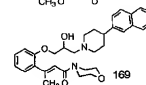
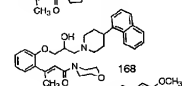
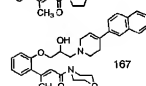
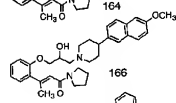
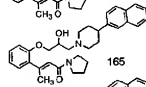
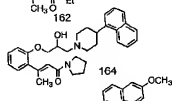
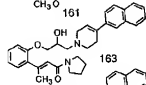
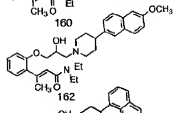
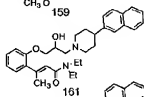
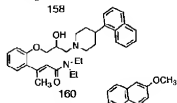
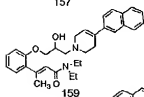
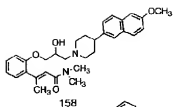
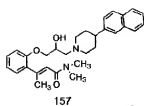
【0374】

【化32】



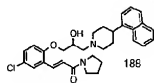
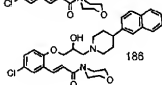
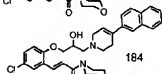
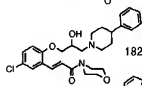
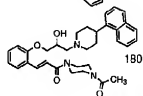
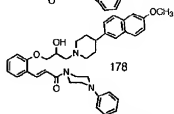
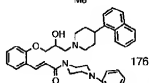
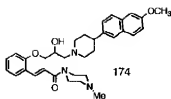
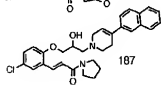
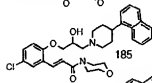
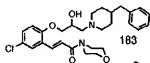
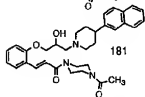
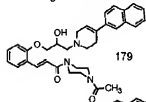
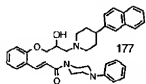
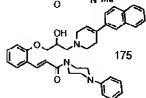
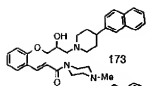
【 0 3 7 5 】

【 化 3 3 】



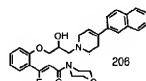
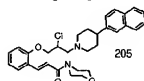
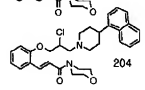
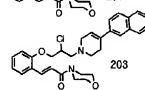
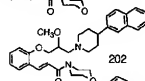
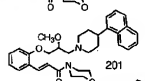
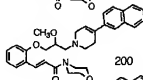
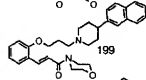
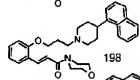
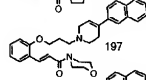
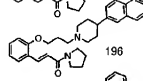
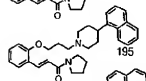
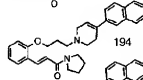
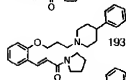
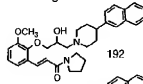
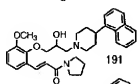
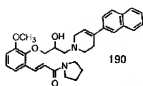
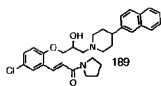
【0376】

【化34】



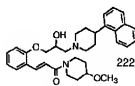
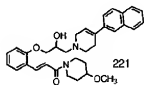
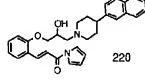
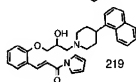
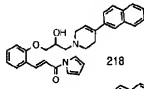
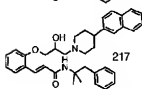
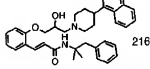
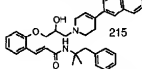
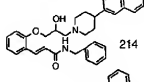
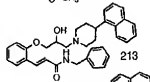
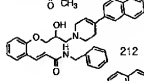
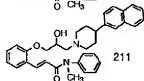
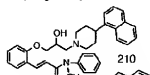
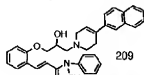
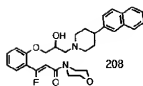
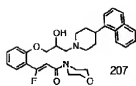
【 0 3 7 7 】

【 化 3 5 】



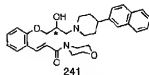
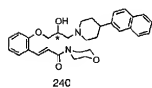
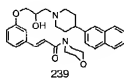
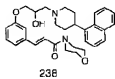
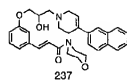
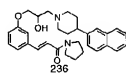
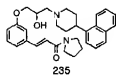
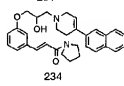
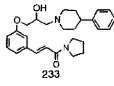
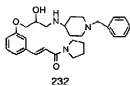
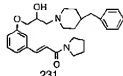
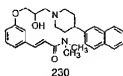
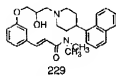
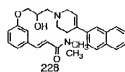
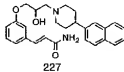
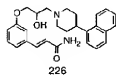
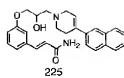
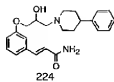
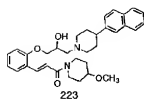
【0378】

【化36】



【0379】

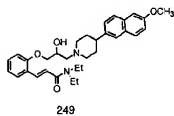
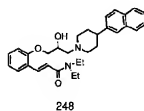
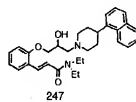
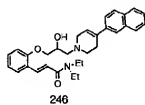
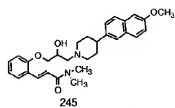
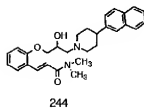
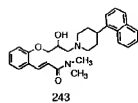
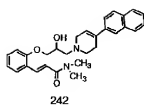
【化37】



【0380】

【化38】

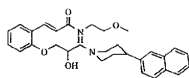




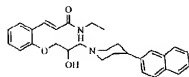
【0381】

【化39】

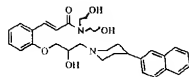
250



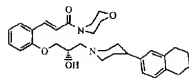
251



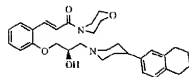
252



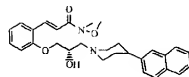
253



254

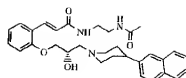


255

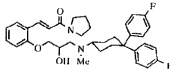


【0382】

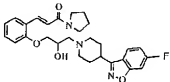
256



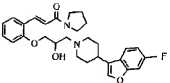
257



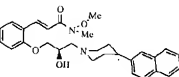
258



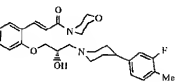
259



260

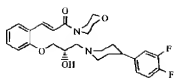


261

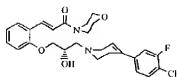


【化40】

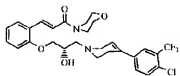
262



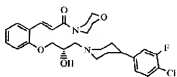
263



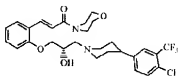
264



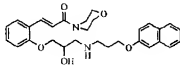
265



266

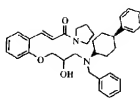


267

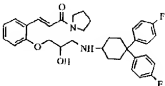


【0383】

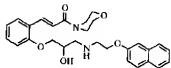
268



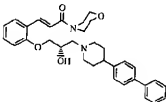
269



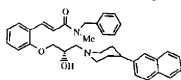
270



271

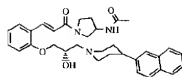


272

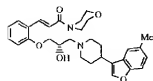


【化41】

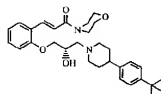
273



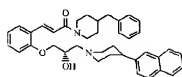
274



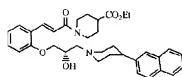
275



276

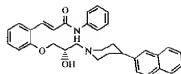


277

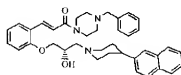


【0384】

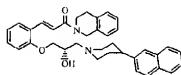
278



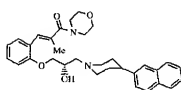
279



280

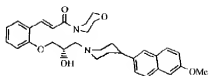


281

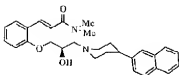


【化42】

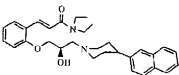
282



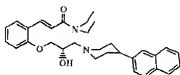
283



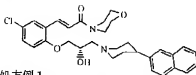
284



285



286



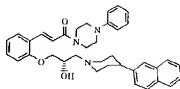
#### 【0385】製剤処方例1

本発明化合物のうち一般式(1)で表される化合物50mgを乳糖98mgとトウモロコシデンプン45mg、ヒドロキシプロピルセルロース3mgと鋳合機中で十分に鋳合する。鋳合物を200メッシュの篩に通し、50℃で乾燥し、さらに24メッシュの篩に通す。タルク3mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgと混合し、直径9mmの枠を用いて重量200mgの錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

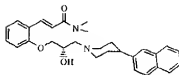
#### 【0386】実験例1: 5-HT<sub>1A</sub>受容体結合試験

M. D. Hallらの方法(J. Neurochem. 44, 1685-1696 (1985))に準じて試験を行った。凍結保存しておいたラット海馬を湿重量の20倍容の50mM Tris-HCl緩衝液(pH7.4)中でホモジナイズし、ホモジネートを500×gで10分間遠心した。その上清を40000×gで10分間遠心し、沈渣を37℃で10分間インキュベートした後、40000×gで10分間遠心した。さらに、沈渣に20倍容の50mM Tris-HCl緩衝液(pH7.4)を加えてホモジナイズし、再度40000×gで10分間遠心した。沈渣に100倍容の1mM Mn

287



288



Cl<sub>2</sub>を含む50mM Tris-HCl緩衝液(pH7.4)を加えてホモジナイズしたものを膜液とした。96wellのプレートに25mlの被験物質溶液を加え、25mlの(<sup>3</sup>H)-8-OH-DPAT溶液(最終濃度2nM)を加え、37℃でブレインキュベーションしておいた膜液を0.45ml加えて、37℃で12分間インキュベーションした。終了後、反応液をGF/Bガラスフィルターで濾過し、50mM Tris-HCl緩衝液(pH7.4)で5回フィルターを洗浄した。フィルターに残った放射能をTopCountにて測定した。全結合測定用には0.005N塩酸25mlを、また非特異的結合測定用には25mlのWAY-100635(最終濃度1M)を被験物質の代わりに加えたものを用いた。なお、全結合または非特異的結合の測定はquadruplicate、被験物質の測定はduplicateで行った。IC<sub>50</sub>値を2点補間法を用いて算出し、それぞれの試験のK<sub>d</sub>値から下記の式を用いてK<sub>i</sub>値を計算した。

$$K_i = IC_{50} / (1 + C / K_d)$$

IC<sub>50</sub>: 50%結合阻害濃度、C: リガンドの濃度

【0387】実験例2: 5-HTトランスポーター結合試験

Habert, E. らの方法 (Eur. J. Pharmacol., 118; 107-114 (1985)) に準じて試験を行った。ラット大脳皮質を氷冷した 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中でポリトロンでホモジナイズする。1000×g、10分、4℃の遠心操作を行い、上清を別の遠心管に移す。40000×g、20分、4℃の遠心操作を行い、沈渣に 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加え懸濁する。37℃で 10 分インキュベート後、40000×g、20分、4℃の遠心操作を行い、120 mmol/L NaCl、5 mmol/L KCl を含む 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁する。(脳湿重量の 100 倍に希釈) これを膜液とした。結合阻害試験には終濃度 0.2 nmol/L に調製した (<sup>3</sup>H) パロキセチンと 25℃で 90 分間プラスチック試験管内で反応させる。全結合としては溶媒を、非特異的結合には終濃度 10 μmol/L のフルボキサミンを用いる。セルハーパースタを用い、0.1% ポリエチレニン処理した GF/B ガラスフィルターに濾過して反応終了させ、氷冷した 50 mmol/L Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 3 mL で 3 回洗浄する。β plate にて放射能活性を測定した。実験例 1、2 の結果、本発明化合物の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合試験および 5-HT トランスポーター結合試験に対する K<sub>i</sub> 値は、0.1~100 nM 以下を示した。

【0388】実験例 3：体温低下拮抗作用  
8-OH-DPAT による体温低下に対する被検化合物の拮抗作用より、被検化合物の脳内移行性を証明すると共に、被検化合物が 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対してアゴニストとして作用するのか、アンタゴニストとして作用するのかを判別した。d d Y 系統性マウスの直腸温を、デジタルサーミスター温度計 (KN-91、夏目製作所) を用い測定した (前項)。その後、被検化合物を経口あるいは非経口投与し、一定時間後に 8-OH-DPAT 1 mg/kg を皮下投与し、30 分後に直腸温 (後値) を測定した。実験例 3 の結果、本発明化合物は、0.1~100 mg/kg の経口投与によって、8-OH-

H-DPAT で引き起こされる体温低下に拮抗することにより、5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対してアンタゴニストであり、また、このことから本発明化合物のバイオアベイラビリティおよび脳内移行性が優れていることが示唆された。

#### 【0389】実験例 4：強制水泳試験

被検物質を d d Y 系統性マウスに経口あるいは非経口投与し、一定時間後にマウスを水槽内 (材質：塩化ビニール、色：黒、内径：10 cm、高さ：25 cm、水深：15 cm、水温：25℃) に入れ、6 分間のテスト試行を行った。動物の動きを水槽の真上に設置した CCD カメラを介してビデオに記録し、画像解析システム/強制水泳解析プログラム ( (株) ニューロサイエンス: Video image motion analyzer (AXIS series) / (TARGET/7 M) ) を用いて、水泳開始 2~6 分の 4 分間の無動時間の解析を行った。実験例 4 の結果、従来の SSRI が作用発現に数日かかるのに対し、本発明化合物は、単回の 0.1~100 mg/kg 経口投与によって、有意に無動時間を短縮させた。このことより、本発明化合物は従来の SSRI に比べ、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえることが示唆された。

#### 【0390】

【発明の効果】本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また 5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、強迫性障害 (OCD)、パニック障害、社会不安障害 (social phobia)、季節性感情障害 (seasonal affective disorder)、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィードバックディソオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心臓血管系における異常、ドラッグの濫用等の治療においても有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 61 K	31/40	A 61 K	31/40
	31/44		31/44
	31/445		31/445
	6 0 5		6 0 5
	6 1 0		6 1 0
	6 1 1		6 1 1
	6 1 3		6 1 3

	6 1 4
31/495	
31/535	6 0 5
C O 7 D 211/14	
211/18	
211/52	
211/58	
211/70	
295/18	
401/04	
	2 0 9
401/12	
	2 0 7
405/04	
	2 1 1
409/04	
	2 1 1

(72) 発明者 西山 朗  
 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 吉富  
 製菓株式会社創薬研究所内

	6 1 4
31/495	
31/535	6 0 5
C O 7 D 211/14	
211/18	
211/52	
211/58	
211/70	
295/18	Z
401/04	
	2 0 9
401/12	
	2 0 7
405/04	
	2 1 1
409/04	
	2 1 1

(72) 発明者 森尾 保徳  
 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 吉富  
 製菓株式会社創薬研究所内